

**GASCHROMATOGRAPHISCHE ANALYSEN
INTRAOKULARER LINSEN**

KLAUS LUDWIG

1986

*Gess
München*

Aus der Augenklinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. med. O.-E. Lund

GASCHROMATOGRAPHISCHE ANALYSEN INTRAKULARER LINSEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Klaus Ludwig

aus

München

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. med. O.-E. Lund

Mitberichterstatter:

Dekan: Professor Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 25.2.1986

G L I E D E R U N G

Verwendete Abkürzungen

- 1 Einleitung und Literaturübersicht
- 2 Nachzuweisende Substanzen und Untersuchungsgut
 - 2.1 Nachzuweisende Substanzen
 - 2.1.1 Methylmethacrylat
 - 2.1.2 Ethylenoxidgas
 - 2.2 Untersuchungsgut
 - 2.2.1 MMA-Messungen an IOL
 - 2.2.2 EO - Messungen an IOL
- 3 Untersuchungsmethoden
 - 3.1 Gaschromatographie
 - 3.2 Bestimmung des MMA-Anteils in IOL
 - 3.2.1 Prinzip
 - 3.2.2 Technische Daten
 - 3.2.3 Eichung
 - 3.2.4 Probenpräparation
 - 3.2.5 Theorie der GC-Auswertung für MMA
 - 3.2.6 Fehlerbetrachtung für MMA

- 3.3 Bestimmung des EO-Anteils in IOL
 - 3.3.1 Prinzip
 - 3.3.2 Technische Daten
 - 3.3.3 Eichung
 - 3.3.4 Probenpräparation
 - 3.3.5 MHE - Verfahren und Auswertung
 - 3.3.6 Fehlerbetrachtung für EO

- 4 Ergebnisse
 - 4.1 MMA-Bestimmungen an IOL
 - 4.1.1 Test der MMA-Nachweismethode
 - 4.1.2 MMA-Gehalt gebräuchlicher IOL-Fabrikate
 - 4.1.3 MMA-Gehalt von IOL nach γ -Bestrahlung
 - 4.1.4 MMA-Gehalt von IOL unter Nd-YAG-Laser-Einwirkung
 - 4.1.5 Elution von MMA aus IOL im Wasserbad
 - 4.2 EO-Bestimmungen an IOL

- 5 Modellrechnungen zum Konzentrationsverlauf von MMA in Kammerwasser nach IOL-Implantation
 - 5.1 Frühere Ansätze
 - 5.2 Transport von MMA in PMMA
 - 5.3 Desorption aus einer planparallelen Platte
 - 5.4 Desorption von MMA aus intraokularen Linsen
 - 5.5 Zeitlicher Verlauf der Kammerwasserkonzentration
 - 5.6 Darstellung des KWK-Verlaufs von MMA für 3 experimentelle Fälle

- 5.7 Differenzierung zwischen den betrachteten Fällen
- 5.8 Vergleich der Konzentrationen $c_0(\text{MMA}) - c_3(\text{MMA})$
- 6 Diskussion
 - 6.1 MMA-Bestimmungen an IOL
 - 6.1.1 Implantationsrisiko durch MMA in IOL
 - 6.1.2 Vergleich von lathe-cut- und molding-Verfahren
 - 6.1.3 MMA-Reduktion durch γ -Bestrahlung
 - 6.1.4 MMA-Erzeugung durch Nd-YAG-Laserexposition von IOL
 - 6.2 Implantationsrisiko durch EO in IOL
- 7 Zusammenfassung
- 8 Literaturverzeichnis
- 9 Nachwort
- 10 Lebenslauf

VERWENDETE ABKÜRZUNGEN

DMF	=	Dimethylformamid
EO	=	Ethylenoxid
FID	=	Flammenionisationsdetektor
FK	=	Festkörper
GC	=	Gaschromatographie
IOL	=	Intraokulare Linse
KW	=	Kammerwasser
KWK	=	Kammerwasserkonzentration
MAK	=	Maximale Arbeitsplatz-Konzentration
MHE	=	Multiple Headspace Extraction
PMMA	=	Polymethylmethacrylat

Das menschliche Auge besitzt ein kompliziertes optisches Abbildungssystem aus mehreren, aufeinander abgestimmten Komponenten (Hornhaut, Kammerwasser, Linse, Glaskörper), unter denen die Linse nur einen kleinen, altersabhängig akkommodationsfähigen Teil zur Gesamtbrechkraft beiträgt.

Die operative Entfernung der Linse (z.B. Kataraktoperation) stört den Aufbau dieses optischen Systems, auch wenn eine nachträgliche Korrektur durch Kontaktlinse oder Starglas erfolgt. Damit erlaubt sie trotz völlig intakter Fähigkeit zur Bildverarbeitung nur eine eingeschränkte Wiederherstellung der Sehfähigkeit des erkrankten Auges.

Durch die Implantation einer künstlichen intraokularen Linse anstelle der entfernten natürlichen bleibt dagegen das optische Abbildungssystem weitgehend unverändert.

Obwohl die Idee zu dieser eleganten Therapie des aphaken Auges sich bis ins Jahr 1765 zurückverfolgen läßt /49/, gelang erst 1949 durch RIDLEY /42,43/ die chirurgisch erfolgreiche Implantation einer intraokularen Linse (IOL). Bis heute ist diese Behandlungsform der Aphakie trotz ihrer Eleganz die relativ riskanteste geblieben /46/. Die Ursache dafür ist sicher überwiegend in der chirurgischen Komplexität des Eingriffs zu sehen, zum Teil aber auch in entzündlichen Reaktionen des Auges auf die Einbringung eines Fremdkörpers.

Diese Arbeit versucht, zur Klärung der Frage beizutragen, ob bzw. inwieweit chemische Bestandteile von IOL für solche Entzündungsvorgänge verantwortlich sein können.

Die Untersuchungen sind auf Plexiglas-Linsen beschränkt, denn fast alle heute gebräuchlichen IOL bestehen, abgesehen von den Haltebügeln, aus diesem Material, das schon H.RIDLEY 1949 benutzte, weil es als gut verträglich im Auge erschien. Implantationsversuche von Plexiglas in tierische Gewebe bestätigten dies /17,53,54/.

Chemisch ist Plexiglas ein Polymethylmethacrylat (PMMA), das durch Radikalkettenpolymerisation aus seinem Monomeren Methylmethacrylat(MMA) unter Verwendung von Peroxiden (z.B. Benzoylperoxid) gewonnen wird. Aufgrund ihrer Gleichgewichtseigenschaften kann die Reaktion zwischen MMA und PMMA jedoch nie vollständig sein, so daß zwangsläufig Reste von MMA und eventuellen Folgeprodukten im Polymeren verbleiben. Unter all diesen spielt das MMA selbst die wichtigste Rolle, denn seine energiereiche, reaktionsfreudige Struktur bedingt neben der erwünschten Fähigkeit zur Polymerisierung auch eine nicht unerhebliche Toxizität /45,51/.

Insbesondere die toxischen Wirkungen auf das Auge sind gut untersucht. HOLYK und EIFRIG /21/ wiesen durch direkte Injektion von MMA in die Vorderkammer von Kaninchenaugen nach, daß nur bei Konzentrationen von 0.05% im Kammerwasser (KW) keine entzündlichen Reaktionen auftraten, jedoch bei Konzentrationen von 0.5% und 5.0% in zunehmender Häufigkeit und Intensität sich entzündliche Veränderungen zeigten, die in Tabelle 1 zusammengefaßt sind.

Auch Untersuchungen des Wachstums von Zellkulturen (Kaninchen-Nierenzellen) in MMA-haltigen Nährlösungen /16,56/ ergaben mit 0.1% eine ähnliche Grenzwertkonzentration für toxische Effekte von MMA an organischem Gewebe.

PÖHNKE /5/ beobachtete an Schweinehornhäuten, die eine Woche lang in MMA-haltigen Kulturen inkubiert waren, Endothelschäden bereits ab MMA-Konzentrationen von 10^{-6} g/l /6/.

Tabelle 1 : Reaktionen des vorderen Abschnitts von Kaninchenaugen auf experimentelle Gabe von MMA in die Vorderkammer (nach /56/)

-
- Hornhautödem
 - Hornhautneovaskularisation
 - Gefäßinjektion am Limbus
 - Fibrinausschwemmung in die Vorderkammer
 - Anschwellen der Iris
 - Entzündliche Infiltrate im Kammerwinkel
 - Atrophie und Narbenbildung des Irisstromas
 - Kataraktbildung
-

Einer eher ungünstigen Abschätzung von TURKISH und GALIN /56/ folgend, könnte die Toxizitätsschwelle von 0.05% überschritten werden, wenn IOL (Gewicht ca 14 mg) mit einem MMA-Anteil über 3 Gew% implantiert würden, für die Schwelle von 10^{-6} g/l liegt der kritische Wert schon bei 10^{-5} Gew%.

Eine FDA-Studie über den MMA-Anteil in kommerziellen intraokularen Linsen ergab Linsenkonzentrationen zwischen 0.1 und 3.3 Gew%, andere Analysen schwankten zwischen 0.2 und 6 Gew% MMA / 3,27/, neuere stichprobenartige Untersuchungen von an der Universitätsaugenklinik München gebräuchlichen Fabrikaten sprachen für niedrigere Werte zwischen 0.1 und 0.5 Gew% MMA (Abbildung 1). Demzufolge können IOL hinsichtlich ihres MMA-Anteils nicht ohneweiteres als sicher gelten.

Die vorliegende Arbeit unternimmt daher zunächst eine erneute Konzentrationsbestimmung des MMA-Gehaltes verschiedener derzeit gebräuchlicher IOL. Anhand dieser Proben wird erörtert, ob die Herstellungsmethoden, die sich in sogenannte Schleif-Schneide- bzw. lathe-cut-Verfahren und in Schmelz- bzw. molding-Verfahren unterteilen lassen, einen merklichen Einfluß auf den MMA-Anteil von IOL haben.

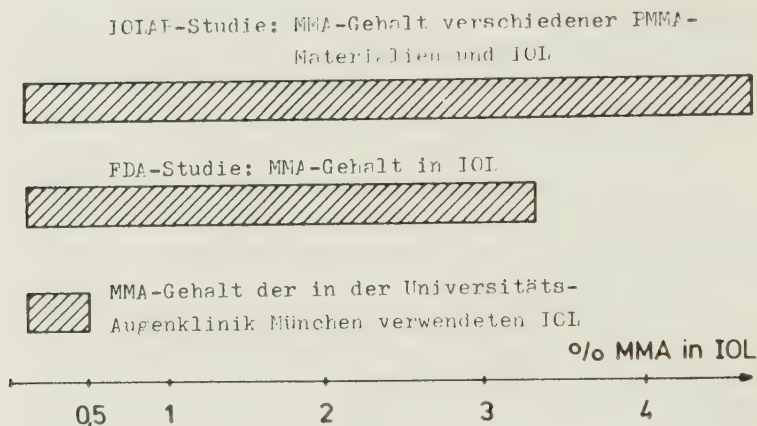


Abb.1 : Restmonomeren-Gehalt in verschiedenen PMMA-IOL
(nach /46/)

In diesem Zusammenhang wird weiter der Einfluß spezieller physikalischer bzw. chemischer Prozesse auf den Monomeren-Anteil bestimmt. Insbesondere werden untersucht:

- Die Änderung des MMA-Gehaltes von IOL unter Co60-Be-strahlung. γ -Strahlen könnten theoretisch sowohl Ab-spaltungen wie Rekombinationen von MMA-Molekülen ver-ursachen und damit den Monomeren-Anteil ändern.
- Die mögliche Erzeugung von MMA oder anderen Spaltpro-dukten durch Läsionen mit einem hochgepulsten Nd-YAG-Laser. Die extrem hohe Leistungsdichte (ca 10^{10} W/cm^2) eines solchen Lasers könnte mit Temperaturen über 10^4 K am Applikationsort zu chemischen Umbauprozessen führen /47/.

- Die Elution von MMA aus IOL in Wasser bei 37°C. Diese Simulation der Desorption von MMA aus einer implantierten Linse in Kammerwasser (KW) liefert experimentelle Daten für den postimplantativen Verlauf der KW-Konzentration an MMA.

Für alle bislang genannten Untersuchungen werden die Linsen zunächst in Dimethylformamid (DMF) gelöst, anschließend die Lösungen einer gaschromatographischen (GC) Dampfraumanalyse unterzogen /44/.

Durch Tieftemperaturzerkleinerung von IOL und nachfolgende Analyse des entstandenen PMMA-Staubes mittels des GC-Verfahrens der Mehrfach-Gasextraktion oder Multiple Headspace Extraction (MHE) /29/ lassen sich gasförmige IOL-Bestandteile auch direkt aus dem Festkörper bestimmen /48/.

Die Kontamination von Linsenmaterial durch Sterilisation mit Ethylenoxid wird in der vorliegenden Arbeit mit dieser Technik untersucht.

Als eine wirksame Sterilisationsmethode gilt das schon 1957 von F.RIDLEY empfohlene Verfahren der Keimtötung mit Natronlauge /41/, das geringfügig modifiziert noch heute benutzt wird. Alle IOL-Hersteller auf dem amerikanischen Markt sind jedoch seit 1978 durch die Food and Drug Administration (FDA) bindend verpflichtet, ihre Linsen ausschließlich mit Ethylenoxid-Gas zu sterilisieren.

Ethylenoxid gilt als chemisches Oxidationsmittel der Wahl für hitze- oder feuchtigkeitsempfindliche Stoffe. Sowohl seine Wirkungsweise, die auf der Alkylierung von chemischen Stoffen mit labilen H-Atomen beruht, wie seine Effektivität als Sterilisationsagens sind ausführlich dokumentiert /9,14,26,39,60/.

Mehrfach dokumentiert ist weiter seine hohe Toxizität /1,50 /. In Anwesenheit von Chlorid- und Hydroxylgruppen reagiert Ethylenoxid (EO) überdies zu den giftigen Stoffen Ethylenchlorohydrin und Ethylenglycol.

Bereits 1956 empfahlen HOLLINGWORTH und Mitarbeiter /20/ wegen der extremen Toxizität von EO und seinen wässrigen Lösungen, den zulässigen Höchstwert für den Umgang mit EO-Dampf auf 50ppm festzusetzen. ANDERSEN fand nach Implantation EO-haltiger Materialien in die Subcutis von Mäusen eine untere Schädlichkeitsgrenze von 2000ppm / 1/.

Hinsichtlich der Toxizität von EO am Auge berichteten schon 1932 WALKER und GREESON über Fälle von heftiger Konjunktivitis und Blepharitis bei Kaninchen, denen sie EO-haltige Lösungen auf die Konjunktiven getropft hatten /57/. Auch ein klinischer Fall von Keratitis nach Kontakt mit Ethylenoxid ist beschrieben /34/.

Eingehend haben MCDONALD et al. die Toxizität von EO an Kaninchenaugen untersucht. Bei Applikation isotoner EO-Lösungen in den Konjunktivalsack des Unterlides kam es vor allem zu Konjunktivitis, bei direkter Instillation der Lösungen in die Vorderkammer (im Austausch gegen Kammerwasser) reagierten Iris und Ziliarkörper am empfindlichsten. Tabelle 2 faßt die entzündlichen Reaktionen des vorderen Augenabschnitts zusammen, die ab EO-Konzentrationen über 1000ppm auftraten /32,33/.

In analogen Untersuchungen erwiesen sich die EO-Derivate Ethylenchlorohydrin und Ethylenglycol als etwas weniger toxisch.

Anhand ihrer Schädlichkeitsgrenze von 1000ppm empfohlen die Autoren einen Grenzwert von 100ppm für den Umgang mit wässrigen Lösungen von Ethylenoxid.

Tabelle 2 : Reaktionen des vorderen Abschnitts von Kaninchenaugen auf experimentelle Gabe von EO in die Vorderkammer (nach /32,33/)

-
- Konjunktivale Injektion, Schwellung und
Sekretion
 - Hyperämie und Stromaödem der Iris
 - Irreversible Trübung von Hornhaut und Linse
-

Neben diesen toxischen besitzt EO offensichtlich auch allergene Eigenschaften, wobei es als Hapten fungieren müßte. Anaphylaktische Dialysezwischenfälle /11,40/ und andere, ungeklärte Hämolyseereignisse /8,19/ durch EO-sterilisierte Kunststoffschläuche sind beschrieben, in einem Fall sogar das Auftreten spezifischer IgE- und IgG-Antikörper /11/.

Vergleichende Implantationsstudien von EO-sterilisierten (dry-pack-)Linsen und NaOH-sterilisierten (wet-pack-) Linsen /7,52/ zeigen eine erhöhte Frequenz postoperativer Komplikationen nach Einsetzen von dry-pack-Material. STARCK /52/ weist insbesondere auf das vermehrte Vorkommen entzündlicher Komplikationen des vorderen Augenabschnitts und von cystoiden Makulaödem hin (Tabelle 3).

Tabelle 3 : Vergleichsweise häufigere entzündliche Komplikationen nach Implantation einer dry-pack-IOL (nach /52/)

-
- steriles Hypopyon
 - anhaltende Iritis
 - Vitritis und Papillitis
-

Wenn in den folgenden Abschnitten die MMA- (bzw. EO-) Anteile verschiedener intraokularer Linsen ermittelt werden, so sagen diese Werte an sich noch nichts über die toxische Potenz der betreffenden IOL aus, da diese entscheidend vom Desorptionsverhalten des jeweiligen Stoffes aus dem Plexiglas abhängt. Von besonderem Interesse ist die maximale Kammerwasserkonzentration, die man nach Implantation einer Linse erwarten darf, denn der Toxizitätsbereich von MMA (EO) in Kammerwasser ist experimentell untersucht.

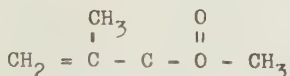
Die maximale KW-Konzentration wird jedoch bislang nur sehr grob abgeschätzt /56/. Für den Konzentrationsverlauf von Stoffen (insbesondere von MMA), die sich in Kammerwasser lösen, wird daher unter Berücksichtigung des KW-Austauschs ein mathematisches Modell entwickelt, das unter anderem eine verbesserte Abschätzung der maximalen KW-Konzentration an MMA erlaubt, das in seiner allgemeinen Form aber auf viele in Kammerwasser lösliche Stoffe anwendbar ist.

2 NACHZUWEISENDE SUBSTANZEN UND UNTERSUCHUNGSGUT

2.1 NACHZUWEISENDE SUBSTANZEN

2.1.1 Methylmethacrylat (MMA)

Methylmethacrylat ist ein Methacrylsäureester mit folgender Struktur



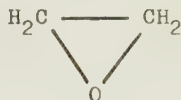
Bei Raumtemperatur ist MMA eine klare, farblose Flüssigkeit mit esterartigem Geruch. Das Molekulargewicht beträgt 100.1; die Dichte von 0.943 (bei 20°C) und der Siedepunkt von 100.3°C sind in etwa dem Wasser vergleichbar /59/. Gemessen nach der Methode von Draize /12/ ist MMA zwar kein Hautreizmittel, doch sind aus der Industrie Hautreaktionen bekannt /45,51/, und auch der MAK-Wert von 100ppm macht deutlich, daß die Aggressivität von MMA keineswegs zu unterschätzen ist /10/. Das zu Eichzwecken benötigte MMA wurde freundlicherweise von der Firma RÖHM GmbH zur Verfügung gestellt. Sein Reinheitsgrad ist > 99.9%.

2.1.2 Ethylenoxidgas (EO)

EO besitzt ein Molekulargewicht von 44.05 und liegt aufgrund seines Siedepunkts von 13.5°C (bei 746 Torr) bei Raumtemperatur als Gas vor /58/. Es ist farblos, riecht süßlich und zeigt neben schleimhautreizenden auch erhebliche toxische Effekte /1,20,32-34,50,57/. Die Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zur Prüfung gesundheitsschädlicher Stoffe reiht in Mitteilung XX (1984) EO erstmals unter die sogenannten A2-Stoffe ein; das sind

Stoffe, die sich nach Meinung der Senatskommission im Tierversuch eindeutig als kanzerogen erwiesen haben /10/. 1983 betrug der MAK-Wert noch 50ppm.

Die Strukturformel von Ethylenoxid



offenbart in dem gespannten Ring hohe Reaktionsbereitschaft. Für Überlassung von reinem EO zu Eichzwecken ist der Firma LINDE zu danken (Reinheit >99.7%).

2.2 UNTERSUCHUNGSGUT

Das untersuchte IOL-Material wurde freundlicherweise größtenteils von den verschiedenen Herstellern intraokularer Linsen zur Verfügung gestellt.

2.2.1 MMA-Messungen an IOL

Die Bestimmung des MMA-Gehaltes wurde an IOL der in Tabelle 4 angegebenen Firmen durchgeführt. Soweit bekannt, sind Hersteller, Herstellungsmethode und Sterilisationsart der Linsen vermerkt. Das Material war zwar zum Teil optisch fehlerhaft, chemisch aber in allen Fällen äquivalent zu implantierfähigen IOL. Haltebügel aus Fremdmaterial (z.B. Polypropylen) wurden jedoch vor Untersuchungsbeginn entfernt.

Tabelle 4 : Getestetes Linsenmaterial (MMA)

Hersteller	Rohstoff	Produktions- verfahren	Sterili- sation
AMERICAN MEDICAL OPTICS	Perspex CQ	lathe-cut	EO
CILCO	Perspex CQ	lathe-cut	EO
COBURN	Perspex CQ	lathe-cut	EO
INTERMEDICS	Perspex CQ	lathe-cut	EO
IOLAB	VS100, ROHM and HAAS	molding	EO
MEDICORNEA	unbekannt	unbekannt	EO
MORCHER	Formmasse 7N, ROHM	molding	NaOH, γ - Strahlen
RAYNER	Perspex CQ	lathe-cut	EO

Der Einfluß experimentell erzeugter Laser-Läsionen auf die chemische Zusammensetzung von IOL-Material wurde an 4 intraokularen Linsen derselben Herstellungsserie untersucht. 2 der 4 Linsen wurden zuvor in einer gasdichten Quarzglas-küvette mit einem gütegeschalteten (Q-switched) Nd-YAG-Laser vom Typ Mikroruptor II (LASAG) im Fundamental-Mode beschossen, bei einer Pulsdauer von 12 nsec und einer Pulsenergie von 12 mJ. Pro Linse wurden, gleichmäßig über Vorder- und Rückfläche verteilt, je 170 Läsionen gesetzt. Die anschließende Lösung dieser beiden Linsen in DMF erfolgte ebenfalls in der gasdichten Küvette, um sowohl die

Linse als auch eventuell freigesetzte, gasförmige Bestandteile in Lösung zu bringen. Die beiden anderen Linsen wurden wie üblich präpariert (s. 3.2.4).

Zur Klärung der Frage eines Einflusses von γ -Strahlen auf den MMA-Gehalt von PMMA-Linsen stand sowohl eine Serie unbestrahlter, wie auch mit ca. 9.6 kGy und ca. 31 kGy Co60-bestrahlter IOL (MORCHER) zur Verfügung.

Die Elution von MMA in H_2O wurde an 5 halbierten IOL derselben Produktionsserie (COBURN) untersucht. Die einen Linsenhälften waren jeweils unbehandelt, die anderen hatten sich zur Elution von MMA für 5, 7, 20, 28 und 48 h in je 50 ml H_2O von 37°C befunden, bevor sie gemeinsam gaschromatographisch analysiert wurden.

2.2.2 EO-Messungen an IOL

Die Firma MORCHER sterilisierte für unsere Zwecke auch Linsenmaterial nach dem gängigen Verfahren mit Ethylenoxid. Die frisch sterilisierten Proben wurden in Plastikfolien verschweißt und ca. 3 Wochen später untersucht. Eine Vakuumbehandlung oder andere Verfahren zur Reduzierung verbliebener EO-Reste wurde nicht durchgeführt. Zusätzlich wurden vier originalsterilisierte, implantierfähige IOL der Firma IOLAB aus den Beständen der Augenklinik auf ihren EO-Gehalt hin getestet.

3 UNTERSUCHUNGSMETHODEN

3.1 GASCHROMATOGRAPHIE (GC)

Die Gaschromatographie ist ein empfindliches Verfahren zur Trennung und zum anschließenden qualitativen wie quantitativen Nachweis chemischer Substanzen. Mit der verwendeten Apparatur, einem vollautomatischen Gaschromatographen F 40 Multifract der Firma PERKIN ELMER lag verfahrensbedingt die Nachweisgrenze für MMA in IOL bei 25ppm, für EO bei 1ppm.

Das Prinzip der Gaschromatographie sei kurz skizziert. Eine gasförmige Testsubstanz, die in einer gasförmigen Phase I gelöst ist, wird bei deren Zusammentreffen mit einer Phase II teilweise durch die entstandenen Grenzflächen in die Nachbarphase treten, gemäß den thermodynamischen Gesetzen in Richtung auf ein Konzentrationsgleichgewicht hin. Der Teilchenstrom wird umso größer sein,

1. je weiter das System vom Gleichgewicht noch entfernt ist,
2. je größer die vorhandene Phasengrenzfläche ist und
3. je affiner sich die Testsubstanz zu Phase II verhält.

Diese Gesetzmäßigkeiten macht sich die GC-Analyse zunutze.

Zunächst wird eine definierte Menge des Analysenstoffes dem verschlossenen Probenfläschchen entnommen. Sie wird in unserem Fall in Stickstoff N_2 als Phase I gelöst und durchströmt mit ihm ein dünnes Rohr, die sogenannte Trennsäule, die mit der stationären Phase II gefüllt ist, meist

einem Granulat oder Gel. Beide Füllarten bedingen nicht nur eine große Grenzfläche im Rohrquerschnitt, sondern die Staffelung einer Vielzahl von Phasengrenzen entlang der Trennsäule. Der kontinuierliche Stickstoffstrom andererseits verhindert ein Gleichgewicht zwischen beiden Phasen.

Zu Phase II affine Substanzen werden daher frühzeitig aus dem Trägergasstrom entfernt und an Phase II adsorbiert oder in ihr gelöst, haben also hohe Verweildauern in der Säule, während nichtaffine Substanzen mehr oder weniger unkompliziert mit dem Stickstoff durch die Säule gespült werden. Somit erreichen bezüglich der Phase II differierende Substanzen nach unterschiedlichen Zeiten das Ende der Trennsäule.

Ihre Analyse erfolgt beim F 40 Multifract durch einen Flammenionisationsdetektor (FID), der der Säule nachgeschaltet ist. Die zeitlich getrennten Substanzen werden nacheinander in einer von Wasserstoff und Sauerstoff gespeisten Flamme zersetzt und ionisiert. Ihr im elektrischen Feld entstehender Ionenstrom wird in Spannung umgesetzt, verstärkt und mit einem Schreiber gegen die Zeit registriert.

Auf dem Papier resultieren die chromatographischen Peaks, aus deren Zeitabstand zur Probenentnahme die qualitative und aus deren Fläche oder, wie in dieser Arbeit, Höhe die quantitative Auswertung erfolgt, unter Zuhilfenahme der Eichmessungen. Abbildung 2 zeigt als Beispiel das Gaschromatogramm einer in DMF gelösten IOL mit dem typischen MMA-Peak.

Für den speziellen Analysenablauf beim F 40 Multifract sei auf die ausführliche Bedienungsanleitung der Firma

PERKIN ELMER /38/ verwiesen, dem an Theorie und Anwendungsmöglichkeiten der Gaschromatographie Interessierten seien die Bücher von KAISER /25/ und LEIBNIZ /31/ empfohlen.

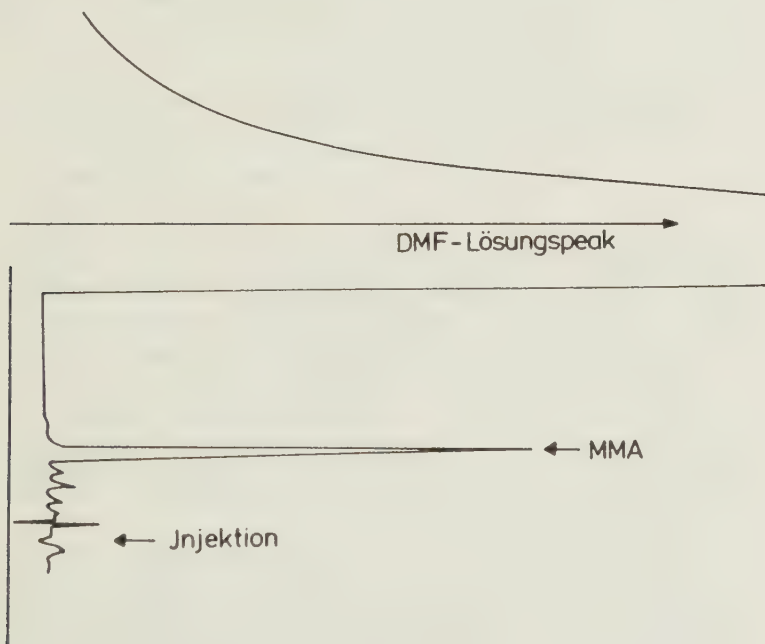


Abb.2 : Gaschromatogramm einer in DMF gelösten IOL

Eine exakte Eichung und quantitative Auswertung anhand der Peakhöhen setzt die Konstanz aller apparativen Parameter für die Dauer einer Analysenreihe voraus.

Folgende Parameter sind zu beachten:

1. Temperaturen: T_p = T. des Probengebers
 T_t = T. der Trennsäule
 T_d = T. der Dosierleitung
 T_{de} = T. des Detektors

2. Gasströme bzw

- Gasdrucke : p_N = N_2 -Druck
 p_H = H_2 -Druck
 p_L = Druck eines Luftgemischs

3. Zeiten : t_D = Dosierzeit
 t_I = Injektionszeit
 t_B = Blaszeit
 t_A = Analysenzeit

Die jeweiligen Werte dieser Parameter sind in den folgenden Abschnitten aufgeführt.

Die erforderliche Konstanz der Parameter wurde durch Eichungen zu Beginn und durch Kontrolleichungen am Ende jeder Testreihe überprüft und in allen Fällen als bestätigt gefunden. Damit war auch die Verwendung eines externen Standards in Form von Eichreihen problemlos.

3.2 BESTIMMUNG DES MMA-ANTEILS IN IOL

Die vorliegende Bestimmungsmethode für den Restmonomeren-gehalt in IOL basiert auf einer Arbeitsvorschrift der Fa. RÖHM GmbH /44/: Selektive Bestimmung des Restmonomeren-gehalts von Formmassen durch GC-Dampfraumanalyse. Die geo-metrischen Eigenschaften intraokularer Linsen sowie die gegebene Apparatur F 40 Multifract erforderten allerdings einige Modifikationen.

3.2.1 Prinzip

Zu Beginn wird die IOL in Dimethylformamid gelöst, die Lösung tritt im verschlossenen Probengefäß mit dem Dampf-raum ins Gleichgewicht, dem wiederum die GC-Probe entnom-men wird (Head Space Extraction). Im GC-Diagramm resul-tiert ein MMA-Peak, dessen Fläche und in guter Näherung auch dessen Höhe dem MMA-Gehalt der IOL direkt propor-tional ist. Die Eichung erfolgt extern mittels DMF-Lö-sungen von reinem MMA.

3.2.2 Technische Daten

Als Lösungsmittel wurde N,N-Dimethylformamid für spektro-skopische Zwecke (Uvasol, Reinheit >99.7%) benutzt. Das für Eichzwecke benötigte MMA stammt von RÖHM GmbH (Reinheit >99.9%).

Zur chromatographischen Trennung diente nach /44/ eine DMCS-Säule der Firma PERKIN ELMER.

Tabelle 5 enthält die apparativen Daten des F 40 zur Analyse von MMA.

Tabelle 5 : Apparative Daten des GC F 40 für MMA-Analysen

1. Säule :	80 - 100 mesh,	
	Länge 2 m	
	Füllung AW-DMCS (Di-n-decylphthalat, 4% auf Chromosorb)	
2. Temp. :	$T_p = 70^{\circ}\text{C}$	$T_t = 120^{\circ}\text{C}$
(3.1)	$T_d = 195^{\circ}\text{C}$	$T_{de} = 210^{\circ}\text{C}$
3. Drucke:	$p_N = 1.2 \text{ kp/cm}^2$	
(3.1)	$p_L = 1.3 \text{ kp/cm}^2$	$p_H = 0.9 \text{ kp/cm}^2$
4. Zeiten:	$t_D = 1 \text{ min}$	$t_I = 8 \text{ sec}$
(3.1)	$t_A = 10 \text{ min}$	$t_B = 12 \text{ sec}$

3.2.3 Eichung

Die Eichung erfolgt durch externen Standard, d.h. durch eine gesonderte Eichreihe aus reinen MMA-DMF-Lösungen verschiedener Konzentrationen, die jede Serie von Probenlösungen begleitet (s.a. 3.1).

Der externe Standard wird hergestellt durch eine Verdünnungsreihe analog /44/.

Für eine Reihe von Messungen in dieser Arbeit diente beispielsweise die Lösung von $76.5 \pm 0.5 \text{ mg MMA}$ in 100 ml DMF als Stammprobe, was einer Konzentration von $76.5 \pm 0.5 \text{ mg\%}$ entspricht. Durch Verdünnung entstanden die weiteren Eichproben mit 38.25, 15.30, 7.65, 3.83, 1.53, 0.765, 0.383, 0.153 und 0.0765 mg% MMA in DMF.

Zum Abschluß werden die einzelnen Eichproben mit je einer Messerspitze Hydrochinon stabilisiert, um ihre Haltbarkeit über mehrere Wochen zu gewährleisten.

3.2.4 Probenpräparation

Nach Entfernung von IOL-Haltebügeln aus Fremdmaterial (s. 2.2.1) wird jede zu analysierende Linse zunächst exakt gewogen, dann zusammen mit 1 ml DMF in einem GC-Probenfläschchen verschlossen und über Nacht bei 60°C darin gelöst. Auch das DMF wird genauigkeitshalber jeweils gewogen.

Auf eine Zerkleinerung der IOL vor dem Lösevorgang gemäß /44/ kann der geringen Linsenmassen wegen verzichtet werden. Damit entfällt die Diskussion einer möglichen Beeinflussung des MMA-Gehalts durch eine solche Bearbeitung.

Eine vergleichende Untersuchung an PMMA-Linsen, die teils bei 60°C über Nacht, teils bei Raumtemperatur während 48 h gelöst wurden, ergab keinen Anhalt für eine Änderung des Monomeren-Gehalts durch die erhöhte Lösetemperatur von 60°C. Dies wird durch den Vergleich mit bereits voranalyisierten Proben nochmals bestätigt (s. 4.1.1).

Bei 60°C ist die Lösung aller IOL (Gewicht ca. 10-15 mg) über Nacht vollständig. Zusammen mit den frisch abgefüllten Proben der Eichlösungen werden sie vor Meßbeginn für mindestens 30 min bei 70°C im Wasserbad des Probengebers getempert und dann, direkt im Gefolge der Eichlösungen, gaschromatographisch analysiert. Als letzte Probe wird eine Kontroll-Eichlösung mitgeführt.

3.2.5 Theorie der GC-Auswertung für MMA

In einem Eichdiagramm sind die Konzentrationen der Eichlösungen c_e gegen die zugehörigen Peakhöhen h_e aufzutragen. Abbildung 3 zeigt dies an einem Beispiel aus unseren Meßreihen. Die Beziehung zwischen h_e und c_e ist, wie man sieht, streng linear.

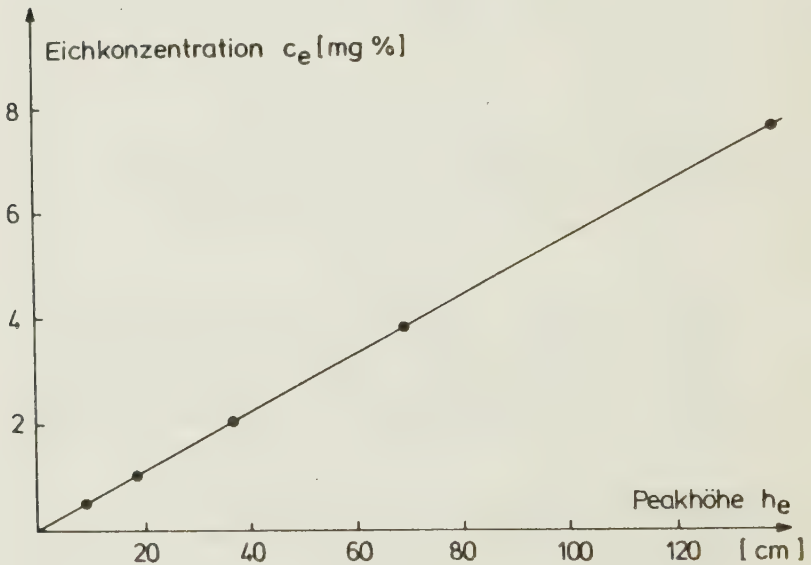


Abb.3 : GC-Eichfunktion von MMA in IOL: $c_e(h_e)$

Aus dieser Eichkurve kann mit Kenntnis der Peakhöhe h einer zugehörigen IOL-Lösung unmittelbar die entsprechende Lösungskonzentration c abgelesen werden, unter der stillschweigenden Voraussetzung, daß das mitgelöste PMMA gaschromatographisch stumm bleibt.

c seinerseits kann mit Hilfe der Linsenmasse m_1 und des Lösemittelvolumens V (DMF) leicht in den prozentualen Anteil $c_0(\text{MMA})$ des Monomeren an der Linsenmasse umgerechnet werden:

$$c_0(\text{MMA}) = c \cdot \frac{V}{m_1} \cdot 100\% \quad (1),$$

wobei $c = \text{Eichfunktion}(h)$, ohne daß über den Charakter der Eichfunktion (außer Stetigkeit) schon etwas vorausgesetzt wäre.

Benützt man allerdings die experimentell gefundene (Abb.3) und theoretisch erwünschte strenge Linearität zwischen c und h, so kann man (1) umschreiben in:

$$c_0(\text{MMA}) = \frac{h}{h_e} \cdot \frac{c_e \cdot V}{m_1} \cdot 100\% \quad (2).$$

3.2.6 Fehlerbetrachtung

Die Fehlerabschätzung ergibt sich (1) zufolge rein additiv. Sie besteht aus 3 Summanden, die von c, V und m_1 bestimmt werden:

1. In die Konzentration c gehen zunächst alle Fehler der Eichreihe ein:

- der systematische Fehler der Stammlösung $< 0.5\%$
- die weiteren Verdünnungsfehler, schon wegen der strengen Linearität $c(h)$ sicher $< 1.0\%$
- Ablesefehler durch Nulllinienschwankung und Strichbreite der Eichkurve $< 0.5\%$

Weiter geht der Ablesefehler des Probenpeaks h ein, der von der Strichbreite der Grundlinie und der absoluten Peakhöhe individuell abhängt. Mit Ausnahme der Messungen an 31 kGy-bestrahlten IOL (Fehler dort $<4\%$ wegen geringer Peakhöhe) ist der Ablesefehler $<1.0\%$.

2. Der Volumenfehler in V ist durch Wägung vernachlässigbar klein (s.u.).
3. Die Massenbestimmung der IOL ist durch die Wägegenauigkeit der verwendeten Waage (Typ Mettler H15) auf ± 0.1 mg begrenzt. Bei einer Linsenmasse von 10 mg ist der Fehler also ca 1.0% .

Der Gesamtfehler bei der MMA-Bestimmung in IOL liegt demgemäß unter 4% , nur für die Untersuchung mit 31 kGy bestrahlter IOL kann er bis auf 7% ansteigen.

Diese kritische Fehlerbetrachtung ist nützlich, wenn man sich vor Augen hält, daß IOL-Material recht wertvoll und damit keinen großen experimentellen Statistiken zugänglich ist, so daß die aufgeführten Fehler sich auch nicht statistisch eliminieren lassen. In manchen Fällen stand für die Untersuchung nur eine einzige Linse zur Verfügung; hier existiert keine weitere Möglichkeit der Fehlerbetrachtung.

Darüber hinaus eröffnet diese experimentelle Fehlerabschätzung eine Möglichkeit, die ermittelten Konzentrationsunterschiede bei identisch hergestellten IOL hinsichtlich ihrer Signifikanz zu prüfen.

3.3 BESTIMMUNG DES EO-ANTEILS IN IOL

3.3.1 Prinzip

Das Linsenmaterial wird zur Oberflächenvergrößerung bei Temperatur von flüssigem Stickstoff zermahlen, der resultierende Staub in ein Probenfläschchen gasdicht abgefüllt, in dem bei Erwärmung feste und gasförmige Phase ins Gleichgewicht treten. Nach der Methode der Mehrfachgasextraktion oder Multiple Headspace Extraction (MHE) /27-30/ kann rechnerisch der Gesamtgasgehalt des Linsenmaterials an EO bestimmt werden.

Die Eichung erfolgt nach derselben Methode durch externen Standard einer wässrigen Lösung von reinem Ethylenoxid.

3.3.2 Technische Daten

Das zur Eichung benötigte Ethylenoxid stammt von der Fa. LINDE (Reinheit > 99.7%).

Die apparativen Daten des GC F 40 zur Analyse von EO sind in Tabelle 6 aufgeführt.

3.3.3 Eichung

Gemäß einer Arbeitsvorschrift von KOLB /29/ wird ein 24ml-Probenfläschchen randvoll mit aqua dest. gefüllt und luftdicht verschlossen. In dieses Fläschchen werden mit einer gasdichten Spritze 5ml reines EO injiziert, die sich bei Raumtemperatur schon während des Injektionsvorganges weitgehend in H_2O lösen (Abbildung 4).

Tabelle 6 : Apparative Daten des GC F 40 für EO-Analysen

1. Säule :	100 - 120 mesh		
	Länge 0.5 m		
	Füllung	Chromosorb 101	
2. Temp. :	$T_p = 60^{\circ}\text{C}$	-	$T_t = 75^{\circ}\text{C}$
(3.1)	$T_d = 195^{\circ}\text{C}$	-	$T_{de} = 205^{\circ}\text{C}$
3. Drucke :	$p_N = 1.0 \text{ kp/cm}^2$		
(3.1)	$p_L = 1.3 \text{ kp/cm}^2$	$p_H = 0.9 \text{ kp/cm}^2$	
4. Zeiten :	$t_D = 1 \text{ min}$	-	$t_I = 8 \text{ sec}$
(3.1)	$t_A = 5 \text{ min}$	-	$t_B = 12 \text{ sec}$

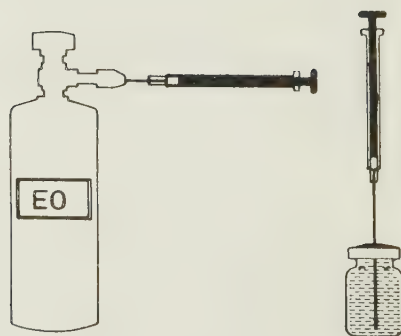


Abb.4 : Herstellung einer Eichlösung von EO in aqua dest.
(nach /29/)

10 μ l der so gewonnen Stammlösung werden in ein weiteres 24ml-Fläschchen gespritzt (10 μ l-Spritze) und bei 60°C im Wasserbad vollständig verdampft. Die so definierte EO-Konzentration im Dampfraum des Probenbehälters dient als Eichstandard und wird wie die IOL-Proben mittels MHE untersucht.

Zu beachten ist, daß sich EO im Lauf von Wochen teilweise zu Ethylenglycol und Ethylenchlorohydrin umsetzt. Dies begrenzt die Lebensdauer der Stammlösung. Der Reaktivität des Ethylenoxids wegen werden die Probengefäße mit teflonbeschichteten Verschlußkappen versehen. Eigenen Beobachtungen zufolge reagiert EO mit Gummikappen innerhalb von Tagen.

3.3.4 Probenpräparation

Der Nachweis von EO in IOL birgt ein weiteres Problem. Die zu erwartenden EO-Konzentrationen in PMMA sind weit geringer als die entsprechenden MMA-Konzentrationen. Bedenkt man dazu die starke Polarität von EO wie von DMF und die damit voraussehbar gute Löslichkeit des Gases in DMF, so scheidet das für MMA angewandte Nachweisverfahren einer Auflösung der Linsen in DMF mit nachfolgender einmaliger Dampfraumanalyse für eine Bestimmung von EO aus.

Ein dem Problem adäquates, sehr empfindliches Verfahren ist dagegen das der Mehrfachgasextraktionen oder Multiple Headspace Extraction (MHE), wie es maßgeblich von KOLB und Mitarbeitern /27,29,30/ entwickelt wurde. Diese Methode erlaubt eine elegante Bestimmung von EO direkt aus dem Phasengemisch Festkörper/Gas, d.h. PMMA/EO. Eine Auflösung der Linse und damit Phasenumwandlung mit ihren impliziten Annahmen (s.3.2.5) entfällt also.

Allerdings erfordert die Methode Gleichgewichtszustände zwischen Festkörper- und Gasphase, die ohne eine Zerkleinerung der Linse im Probengefäß frühestens nach mehr als einer Woche erreicht werden. Einem Zerstoßen des Materials setzen sich andererseits bei Raumtemperatur sowohl die elastischen Eigenschaften der dünnen PMMA-Linsen als vor allem auch die Flüchtigkeit des Ethylenoxids entgegen.

Daher werden alternativ zu dem Verfahren von KOLB die Proben zunächst mitsamt einem kleinen Kugelmühlenbehälter aus Teflon und der zugehörigen Wolframcarbidkugel in flüssigem Stickstoff auf -196°C abgekühlt, um die Linsen zu verspröden und den Siedepunkt von EO weit zu unterschreiten. Unmittelbar danach werden die so gekühlten IOL in einem MIKRODISMEMBRATOR II der Firma BRAUN & MELSUNGEN durch Vibrationen der Kugelmühle (Frequenz 50 Hz) innerhalb von maximal 45 sec zerkleinert und in Probenfläschchen bekannten Gewichts gasdicht abgefüllt, um eine vorzeitige Verflüchtigung von EO auszuschließen.

Eine Verfälschung der Meßergebnisse durch Kondenswasser- bzw. Eisbildung an PMMA-Partikeln kann für die ersten 60 sec nach Öffnen der Kugelmühle ausgeschlossen werden, denn ein solcher Vorgang würde mit zunehmenden Abfüllzeiten erhöhte PMMA-Einwaagen und demzufolge verminderte EO-Konzentrationen in IOL vortäuschen. In 15sec-Abständen abgefüllte Proben ergaben jedoch innerhalb der Meßgenauigkeit keinerlei derartigen Effekt.

Es empfiehlt sich allerdings, soweit verfügbar, jeweils 5, besser noch mehr IOL in einem Mahlvorgang zu zerkleinern, da der IOL-Staub eine starke Adhäsion an Kugel und Wandung der Mühle zeigt. Nur so lassen sich langwierige Prozeduren der Materialgewinnung und damit zu lange Abfüllzeiten sicher vermeiden.

Zur Untersuchung EO-sterilisierter IOL von MORCHER wurden 20 IOL in einem Mahlvorgang zerkleinert, für die Testung von IOLAB-IOL des begrenzten Materials wegen nur 4.

3.3.5 MHE - Verfahren und Auswertung

Die gaschromatographische Untersuchung eines in einer Flüssigkeit gelösten Stoffes (z.B. MMA in DMF) kann, wie wir sahen, durch direkten Vergleich mit einer Reihe von Eichlösungen erfolgen.

Für die Analyse eines Gases wie EO in einem Festkörper (FK) wie PMMA sind jedoch keine entsprechenden Eichstandards aus Festkörpermateriale realisierbar, da die individuellen Eigenschaften der FK-Matrix jeweils in die Messung mit eingehen.

Daher ist es nicht mehr möglich, von einer gemessenen Gasraumkonzentration an EO auf den im Festkörper vorliegenden Anteil zu schließen.

Das elegante Verfahren der Multiple Headspace Extraction (MHE) verzichtet auf die Kenntnis dieser Verteilungsfunktion, indem es statt dessen die Gasraumkonzentration der Testsubstanz (EO) sowohl im FK/Gas-System (PMMA/Luft) als auch in einem rein gasförmigen Eichstandard für eine Reihe von thermodynamischen Gleichgewichtszuständen bestimmt und daraus rechnerisch durch sogenannte lineare Regression auf die Ausgangskonzentration des Festkörpers zurückschließt.

Für die praktische Anwendung genügen dann je 2 Folge-messungen des FK/Gas-Systems und des gasförmigen Eichstandards.

Mathematische Ausführungen zu dem Verfahren finden sich in der Literatur /23,27-30,55/; an dieser Stelle sei jedoch auf den Formalismus weitgehend verzichtet, statt dessen am Beispiel EO das Prinzip der MHE dargestellt.

Wird unmittelbar nach einer Analysenentnahme (Headspace Extraction) das Probengefäß, in unserem Fall mit einer Kanüle, belüftet, so wird das thermodynamische Gleichgewicht zwischen Festkörper und Dampf im Probengefäß gestört, EO entweicht. Nach Belüftungsende bildet sich ein neues Gleichgewicht von EO zwischen Festkörper und Gasraum aus, notwendig mit einer niedrigeren Gasraumkonzentration an EO, die erneut chromatographisch bestimmt wird (Abb.5).



Abb.5 : Praktische Durchführung der Mehrfach-Gasextraktion (Multiple Headspace Extraction) (nach /27/)

Wiederholt man diesen Vorgang sukzessive (Multiple Head-space Extraction), so erhält man eine Folge von gaschromatographischen Peaks, deren Höhenwerte streng exponentiell abfallen (Abb.6). Dies ist auch theoretisch zu erwarten.

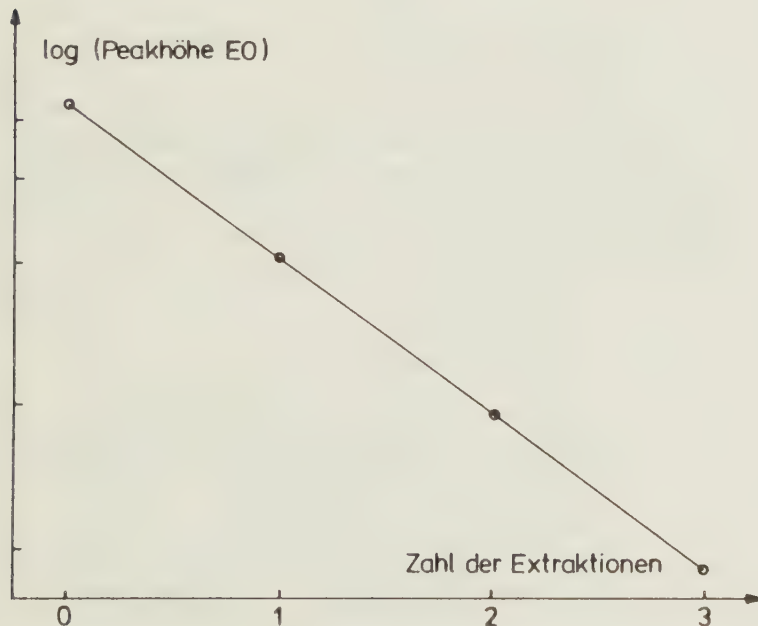


Abb.6 : Exponentielle Abnahme des EO-Gehalts bei MHE, gemessen an EO-sterilisierten IOL (MORCHER)

Das Ergebnis der mathematisch aufwendigen linearen Regression läßt sich in sehr guter Näherung (Fehler weit unter 1%) schon aus den Peakhöhen der ersten beiden Folgemessungen h_0 und h_1 bzw. h_{e0} und h_{e1} approximieren

nach der Formel

$$H \approx \frac{(h_o)^2}{h_o - h_1} \quad \text{bzw.} \quad H_e \approx \frac{(h_{eo})^2}{h_{eo} - h_{e1}} \quad (3).$$

Um die Konzentration $c_o(\text{EO})$ in IOL bestimmen zu können, sind im Grunde nur in (2)

- h und h_e durch die hier entsprechenden H und H_e sowie
- $V \cdot c_e$ durch die entsprechende Menge K_e an EO, die sich in den zur Eichung injizierten 10ul wässriger EO-Lösung befindet,

zu ersetzen, wobei gilt:

$$K_e = \frac{MG(\text{EO}) \cdot V_a \cdot V_d}{MV(\text{EO}) \cdot V_p} \quad (4)$$

mit $MG(\text{EO})$ = Molekulargewicht von EO = 44.05 g

$MV(\text{EO})$ = Molvolumen bei 17°C = 23.81 l
(Abfüllbedingungen)

V_a = Volumen des für die
Stammlösung injizierten
reinen EO's = 5.00 ± 0.05 ml

V_d = Vol. des verdampften
Eichstandards = 10.0 ± 0.1 ul

V_p = Vol. eines Proben-
fläschchens = 24.1 ± 0.1 ml,

somit $K_e = 3.83 \pm 0.09$ g.

Insgesamt erhält man $c_o(EO)$, diesmal in ppm (parts per million):

$$c_o(EO) = K_e \cdot \frac{H}{H_e} \cdot \frac{1}{m_1} \cdot 10^6 \text{ ppm} \quad (5)$$

3.3.6 Fehlerabschätzung

Die möglichen Fehlerquellen bei der Festimmung des EO-Gehaltes von IOL folgen aus den Gleichungen (4) und (5). Wegen der multiplikativen Anordnung der einzelnen Terme ergibt sich der Gesamtfehler durch einfache Addition.

1. Fehler der Eichkonstanten K_e :

Er ist wesentlich auf die Volumenfehler bei der Herstellung des Eichstandards zurückzuführen und läßt sich pro Eichmessung auf maximal 2.5% abschätzen. Da simultan immer zwei unabhängig hergestellte Eichproben verwendet wurden, reduziert er sich statistisch auf

<2.0%

2. Fehler von $\frac{H}{m_1}$ und H_e :

Linienmasse und zugehörige Peakhöhe werden für die statistische Betrachtung mehrerer Proben aus dem gleichen Zerkleinerungsvorgang zweckmäßig zusammengefaßt, denn die Peakhöhen alleine sind ihrer Massenabhängigkeit wegen nicht statistisch vergleichbar.

Der Wäpfeher von m_1 spielt eine untergeordnete Rolle. Der Fehler der Größe H (bzw. H_e) hängt

zunächst von der Exaktheit der Peakhöhenablesungen h_0 , h_1 ab, gemäß (3) aber insbesondere von deren Differenz (h_0-h_1). Je kleiner (h_0-h_1), desto ungünstiger wirken sich Ablesefehler auf H (H_e) aus. Für unsere Linsenproben (MORCHER) gilt $h_0 \approx 1.7 \cdot h_1$ und für die Eichstandards gilt $h_{e0} \approx 2.5 \cdot h_{e1}$.

Die Differenzen (h_0-h_1) und ($h_{e0}-h_{e1}$) sind also unkritisch.

Die Fehler der Peakhöhen müssen in die Fehler von H und H_e umgerechnet werden. Nach statistischer Reduzierung erhält man

für die Eichproben einen Fehler	$< 2.0\%$,
für die IOL-Proben (MORCHER) einen Fehler	$< 3.0\%$,
woraus sich für die Testlinsen von MORCHER ein Gesamtfehler	$< 7.0\%$
errechnet.	

Für die untersuchten Linsen der Fa. IOLAB kann der Fehler von H nicht angegeben werden, da wegen eines meßtechnischen Ausfalls nur der erste Folgewert h_0 vorliegt.

Der EO-Anteil von IOLAB-Linsen kann aber unter der plausiblen Annahme abgeschätzt werden, daß das experimentelle Verhalten dieser Linsen sehr ähnlich, wenn nicht identisch dem von MORCHER-Linsen ist. Denn beide Male handelt es sich um hochreines PMMA-Material, das sogar hinsichtlich seiner Herstellungsweise vergleichbar ist, also ganz ähnliche Retentionseigenschaften für EO erwarten läßt.

Daher wird zunächst ausgehend von h_0 der IOLAB-Wert h_1 für identisches Abklingverhalten berechnet und dann um bis zu 33% nach oben und unten variiert.

Abbildung 7 zeigt in logarithmischem Maßstab das Abklingverhalten eines EO-Eichstandards, das von MORCHER-IOL und, ausgehend vom IOLAB-Wert h_0 auf der IOL-Geraden (MORCHER), das Abklingverhalten für Variationen des h_1 -Wertes um 0, ± 10 und $\pm 33\%$.

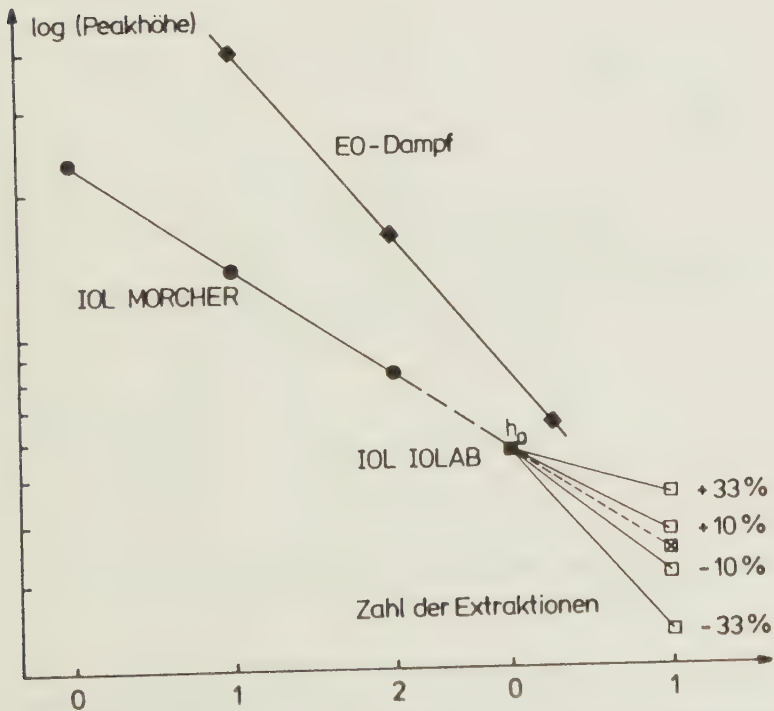


Abb.7 : Peakhöhenwerte nach MHE für einen EO-Eichstandard, Testlinsen (MORCHER) und theoretisches Abklingverhalten von IOL (IOLAB) mit dem experimentellen Ausgangswert h_0 , in logarithmischer Auftragung

Abbildung 8 stellt den in Abhängigkeit von der Variationsbreite zu erwartenden Konzentrationsbereich für IOL der Firma IOLAB dar. Für den hohen Grundfehler von 17% um den EO-Wert von 30 ppm sind die niedrige Peakhöhe und die Tatsache, daß aus Materialmangel nur eine GC-Probe zur Verfügung stand, verantwortlich.

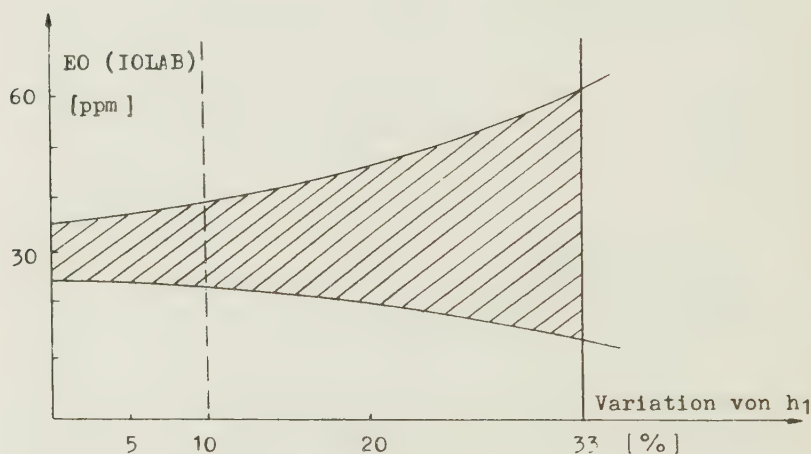


Abb.8 : Möglicher Bereich der EO-Konzentrationen von IOL (IOLAB)

Bedenkt man, daß bei einer relativen Abnahme von h_1 um 33% bereits der exponentielle MHE-Abfall des reinen EO-Eichdampfes erreicht ist (vgl. Abb.7), so erscheint es extrem unwahrscheinlich, daß h_1 um mehr als 10% von dem für MORCHER-IOL analog zu erwartenden Wert abweicht.

Damit ergibt sich für IOL (IOLAB) ein realistischer Fehlerbereich von $\begin{smallmatrix} +33 \\ -29 \end{smallmatrix}$ % um den hypothetischen Wert einer Null-Abweichung, insbesondere nach unten damit eine relativ sichere Konzentrationsabschätzung für diese Linsen.

4 ERGEBNISSE

4.1 MMA-BESTIMMUNGEN AN IOL

4.1.1 Test der MMA-Nachweismethode

Um die Genauigkeit des für diese Arbeit modifizierten Bestimmungsverfahrens (s. 3.2.4) von MMA in PMMA-Material zu verifizieren, wurden der MMA-Anteil einer Testlinse sowie der eines Preßüberschusses (MORCHER) vom Verfasser und unabhängig davon durch RÖHM GmbH analysiert (Tabelle 7).

Tabelle 7 : Vergleichende Untersuchungen an PMMA-Material durch RÖHM GmbH und durch den Verfasser

Untersuchtes Material	Analyse RÖHM (Gew%)	Analyse Verf. (Gew%)
PMMA-Preßüber- schuß (MORCHER)	0.354	0.354 ± 0.01
Testlinse (MORCHER)	0.102	0.106 ± 0.006

Der Vergleich zeigt die Übereinstimmung der eigenen mit den Referenzwerten weit innerhalb der angegebenen Fehlergrenzen. Damit kann die Zuverlässigkeit unseres Verfahrens nochmals als bestätigt gelten.

4.1.2 MMA-Gehalt gebräuchlicher IOL-Fabrikate

Soweit verfügbar, wurden grundsätzlich mehrere IOL desselben Fabrikats untersucht. In diesen Fällen sind in Tabelle 8 jeweils die gemessenen Höchstkonzentrationen $c_{o,max}(MMA)$, der Mittelwert über die untersuchten IOL desselben Typs $\bar{c}_o(MMA)$, die zugehörige Standardabweichung σ und der individuelle Meßfehler F_i (3.2.6) angegeben.

Sofern nur eine Linse zur Verfügung stand, stimmen Maximalwert und Mittelwert zwangsläufig überein, ebenso wie eine Standardabweichung in diesen Fällen natürlich nicht definiert ist.

Zu beachten ist, daß die individuellen Fehler F_i rein meßtechnisch bedingt sind, während in die Standardabweichung σ zusätzlich echte Konzentrationsschwankungen von Linse zu Linse eingehen, die herstellungsbedingt sind.

Der Vergleich zwischen F_i und σ zeigt jedoch, daß, zumindest innerhalb der Meßgenauigkeit der benutzten Untersuchungsmethode, kaum größere Konzentrationsschwankungen zwischen Linsen desselben Typs auftraten. Auszunehmen sind davon die IOL von RAYNER, die ja auch hinsichtlich ihres Gesamtgehaltes an MMA auffielen.

Während die MMA-Anteile aller übrigen getesteten IOL zwischen 0.11 und 0.47 Gew% betrugen, wurden an insgesamt 6 IOL von RAYNER MMA-Werte zwischen 1.51 und 1.83 Gew% gemessen.

Tabelle 8 : MMA-Konzentrationen getesteter IOL-Materialien (alle Angaben in Gew%)

Hersteller	Prod.	$c_{O,max}(MMA)$	$\bar{c}_O(MMA)$	$\bar{\sigma}$	F_i
AMERICAN MEDICAL OPTICS	l-c	0.41	0.40	0.015	0.02
CILCO	l-c	0.34	0.34	-----	0.01
COBURN	l-c	0.47	0.45	0.02	0.02
INTERMEDICS	l-c	0.42	0.41	0.015	0.015
IOIAB	mold.	0.385	0.37	0.015	0.015
MEDICORNEA	?	0.38	0.38	-----	0.02
MORCHER:					
1. HKL	mold.	0.45	0.42	0.03	0.015
2. Test-IOL	mold.	0.111	0.106	0.006	0.006
3. Preßüber- schuß	mold.	0.36	0.354	0.01	0.01
RAYNER	l-c	1.83	1.66	0.12	0.07

Anm.: HKL steht für Hinterkammerlinse,
l-c = lathe-cut, mold. = molding

4.1.3 MMA-Gehalt von IOL nach γ -Bestrahlung

Tabelle 9 führt die MMA-Konzentrationen von IOL (MORCHER) auf, die teils keiner Bestrahlung und teils einer Co60-Strahlendosis von 9.6 kGy bzw. 31 kGy ausgesetzt waren. Alle Linsen entstammten derselben Produktionsserie.

Tabelle 9 : Änderung des MMA-Gehalts von IOL unter γ -Bestrahlung (Co60) (Angabe in Gew%)

Dosis	$\bar{c}_0$ (MMA)	σ	F_1
0.0 kGy	0.37	0.04	0.02
9.6 kGy	0.142	0.03	0.008
31 kGy	0.029	0.003	0.003

Anm.: σ = Standardabweichung, F_1 = individueller Meßfehler (3.2.6)

Aus den Unterschieden der Bestrahlungsdosis von bis zu $\pm 10\%$ und aus den geringen Höhen der gaschromatographischen Peaks von bestrahlten IOL resultiert ein relativer Anstieg von Standardabweichung und individuellem Meßfehler mit zunehmender Co60-Dosis.

4.1.4 MMA-Gehalt von IOL unter Nd-YAG-Laser-Einwirkung

Jeder der 170 applizierten Laserschüsse sprengte aus der Linsenoberfläche eine kleine kraterartige Vertiefung, zerstörte die Linse als solche jedoch nicht. Das abgesprengte Material sammelte sich am Boden der Küvette.

Die gaschromatographische Analyse konnte innerhalb der Meßgenauigkeit zwischen unbehandelten Linsen mit ca. 0.22 Gew% MMA-Anteil und Linsen mit Laserdefekten keine Konzentrationsunterschiede für MMA nachweisen.

Selbst wenn man einen möglichen Meßfehler von 5% annimmt, kann sich durch die Laserexposition der Gehalt um nicht mehr als ca. 0.011 Gew% = 110 ppm geändert haben. Eine Konzentrationserhöhung von MMA durch einen einzelnen Lasertreffer sollte damit, auf die Linse bezogen, weniger als 1 ppm betragen.

4.1.5 Elution von MMA aus IOL im Wasserbad

Die MMA-Anteile der verschiedenen, im Wasserbad (37°C) gelegenen Linsenhälften wurden jeweils auf die MMA-Konzentrationen der zugehörigen unbehandelten Linsenhälften normiert, um bei der geringen Konzentrationsabnahme innerhalb 48 h herstellungsbedingte Unterschiede des MMA-Gehalts zu eliminieren. Da der systematische Fehler der Eichreihe ohne Bedeutung ist, bleibt schließlich ein Gesamtfehler von ca. 1.5 % des jeweiligen Meßwerts.

Abbildung 9 zeigt, daß damit die MMA-Konzentration einer IOL bei einer angenommenen Ausgangskonzentration von exakt 0.400 Gew% MMA innerhalb von 48 h auf 0.385 ± 0.006 Gew% abnimmt. In 5.6 wird aus diesem Abfall der Parameter α_3 berechnet

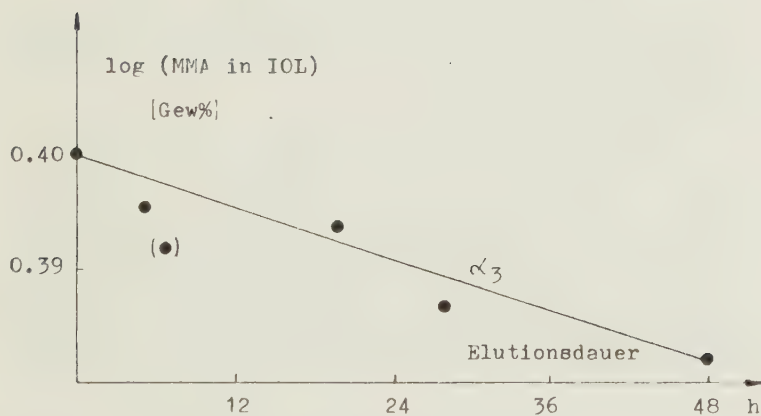


Abb. 9 : Elutionsbedingte Abnahme des MMA-Gehalts von IOL im Wasserbad (logarithmische Auftragung) der Konzentration)

4.2 EO-Bestimmungen an IOL

Eingehend konnten die zahlreichen, von MORCHER zur Verfügung gestellten Testlinsen untersucht werden. Gemäß der in 3.3.6 angestellten Fehlerbetrachtung errechnet sich der EO-Gehalt dieser IOL zu

$$c_{OM}(EO) = (129 \pm 9) \text{ ppm} .$$

$c_{OM}(EO)$ ist die mittlere Konzentration von 20 gemeinsam zerkleinerten Linsen.

Das begrenzt verfügbare Linsenmaterial an originalsterilisierten IOL von IOLAB (4 Stück) ließ, wie erwähnt, keine vollständige Durchführung der MHE zu; nur die erste der beiden notwendigen Folgemessungen konnte verfahrensgerecht abgeschlossen werden, sodaß in Anbetracht des Fehlens weiteren Materials der EO-Gehalt dieser Linsen nur unter den in 3.3.6 erörterten Vorbehalten angegeben wird (für eine Abweichung des h_1 -Wertes von 10%):

$$c_{OI}(EO) = (30 \pm \frac{10}{9}) \text{ ppm}$$

5 MODELLRECHNUNGEN ZUM KONZENTRATIONSVERLAUF VON MMA IN KAMMERWASSER NACH IOL-IMPLANTATION

In Tabelle 8 sind die MMA-Konzentrationen einer Reihe derzeit gebräuchlicher IOL-Fabrikate zusammengestellt. Es bleibt zu erörtern, ob diesen Konzentrationen eine pathogene Bedeutung für postimplantative intraokulare Entzündungsvorgänge zukommen kann. Um diese Frage beantworten zu können, muß man die Kammerwasserkonzentrationen an MMA kennen, die nach Implantation dieser Linsen zu erwarten sind.

5.1 FRÜHERE ANSÄTZE

Die einfachste Abschätzung einer maximal möglichen KW-Konzentration (KWK) an MMA wäre, die in einer IOL enthaltene Masse an Monomerem m_0 durch die Kammerwassermenge von Vorder- + Hinterkammer, zusammen etwa 0.30 g bzw. 0.30 ml /36/, zu dividieren, woraus man die Konzentration $c_1(\text{MMA})$ erhält:

$$c_1(\text{MMA}) = \frac{m_0}{m_{V_0}} = c_0(\text{MMA}) \cdot \frac{m_1}{m_{V_0}} \quad (6)$$

Für eine Linsenmasse $m_1 = 15 \text{ mg}$ und ein KW-Volumen V_0 von 0.30 ml, entsprechend einer Masse $m_{V_0} = 300 \text{ mg}$, ergibt sich dann beispielsweise

$$c_1(\text{MMA}) = 0.05 \cdot c_0(\text{MMA}) \quad (7).$$

TURKISH und GALIN verbesserten diesen Ansatz aufgrund eigener Elutionsversuche /18/ von PMMA-Spänen in H₂O von Raumtemperatur. Innerhalb der ersten 24 h beobachteten sie eine Abnahme des MMA-Gehaltes von 1.5 Gew% auf 1.0 Gew% in dem PMMA, also um ein Drittel, und gingen davon aus, daß infolge des ständigen KW-Austauschs sicher nicht mehr als diese Menge in KW umgerechnet werden muß. Daher schätzten sie nach oben ab:

$$c_2(\text{MMA}) = \frac{c_1}{3} = 0.0167 \cdot c_0(\text{MMA}), \quad (8),$$

letzterer Wert wieder für eine 15mg-Linse mit anfänglich 0.5 Gew% MMA umgerechnet.

Damit simulierten sie ein System, in dem 24 h lang kein KW-Austausch stattfindet, danach jedoch ein vollständiger.

Zweifellos ist aber keine dieser Abschätzungen befriedigend, wenn man bedenkt, daß

1. MMA über einen längeren Zeitraum hinweg aus der Linse freigesetzt wird und daß
2. ein sehr großer Teil des freigesetzten MMA's fortwährend mit dem Kammerwasser wieder abgeführt wird, dessen täglicher Austausch im Auge ca. das 10-fache des KW-Volumens beträgt.

Daher wurde versucht, die Elution von MMA aus einer IOL in Kammerwasser unter Berücksichtigung des KW-Austauschs mathematisch zu erfassen und so der realen Situation näher zu kommen. Nicht berücksichtigt wurde dagegen die theoretisch denkbare direkte Diffusion von MMA aus KW in intraokulares Gewebe .

5.2 TRANSPORT VON MMA IN PMMA

HOPFENBERG und Mitarbeiter haben anhand der Absorption eingehend den Transport von MMA in PMMA untersucht /22/. Sie stellten dünne Filme aus nahezu reinem PMMA her, setzten dieses Material MMA-Dämpfen verschiedener Konzentrationen bzw. Aktivitäten aus und bestimmten die Absorption aus der Dehnung einer feinen, massengeeichten Quarzfeder.

Ihren Messungen zufolge sind für den Eindringvorgang von MMA unter hohen Aktivitäten langsame Phasengrenzprozesse geschwindigkeitsbestimmend. Das PMMA-Festkörpergefüge muß in diesem Fall erst aufgedehnt werden, um entsprechend hohe Konzentrationen an MMA aufnehmen zu können. An der Oberfläche des PMMA-Films bildet sich dann eine MMA-PMMA-Phase aus, die im weiteren Verlauf der Absorption mit konstanter Geschwindigkeit in den Film eindringt.

Unter niedrigeren MMA-Aktivitäten beobachteten die Autoren auch eine, schnellere, Diffusionskomponente in der Transportkinetik, die für noch kleinere Aktivitäten vermutlich mehr und mehr überwiegt. Dafür spricht auch, daß eine geringe Erhöhung der angebotenen Dampfdruckaktivität in den PMMA-Filmen zu einer zusätzlichen Absorption gemäß den Fick'schen Diffusionsgleichungen führte, da diese Filme durch vorangegangene Aufnahme von MMA eine bereits aufgeweitete molekulare Struktur besaßen.

In /22/ wird allerdings nur die Absorption von MMA in PMMA, nicht aber die für diese Arbeit maßgebliche Desorption des Monomeren aus dem Material untersucht.

Da jedoch

1. die hier untersuchten IOL vergleichsweise niedrige MMA-Anteile enthalten und da
2. eine Strukturaufweitung, wenn sie bei diesen Konzentrationen überhaupt erfolgt, dann bereits stattgefunden hat,

so kann man davon ausgehen, daß die Desorption von MMA aus intraokularen Linsen weitgehend durch Diffusion kontrolliert wird.

5.3 DESORPTION AUS EINER PLANPARALLELEN PLATTE

Für ein spezielles System, die Desorption eines Stoffes aus einer ebenen homogenen Platte der Dicke d diskutiert JOST /24/, unter Einbeziehung einer Arbeit von DÜNWALD und WAGNER /13/, ausführlich den zeitlichen Konzentrationsverlauf im Falle reiner Diffusion.

Ausgehend von den beiden Fick'schen Gesetzen und Randbedingungen, die aus der besonderen Symmetrie dieses Systems folgen, läßt sich die Lösung für die gesamte, zur Zeit t aus der Platte entwichene Masse $m_1(t)$ in Form einer geometrischen Reihe angeben:

$$m_1(t) = m_0 \left\{ 1 - \frac{8}{\pi^2} \cdot \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)^2} \cdot \exp \left[- \left[\frac{(2n+1)\pi}{d} \right]^2 \cdot Dt \right] \right\} \quad (9)$$

mit t = Zeit,

d = Plattendicke,

D = Diffusionskoeffizient

m_0 = gesamte Stoffmenge in der Platte für $t=0$.

Die relative Einfachheit dieser Formel ist den hohen Symmetrieeigenschaften des betrachteten Systems zu verdanken, das parallel zum Flächenvektor der Platte unendlich sein soll und senkrecht dazu zumindest zylindrisch. Aufgrund dieser Randbedingungen kann die Konzentration des Stoffes außerhalb der Platte und folglich auch ihre Rückwirkung auf den weiteren Desorptionsvorgang vernachlässigt werden.

Das System einer IOL in Kammerwasser erfüllt diese Randbedingungen sicher nicht. Vermutlich erlaubt die komplexe Geometrie des Auges überhaupt keine analytische Lösung der Diffusionsgleichungen. Dank des hohen KW-Austauschs darf aber dennoch die KWK für den Desorptionsvorgang wie in (9) vernachlässigt werden.

Insgesamt kann daher die theoretische Lösung (9) das Desorptionsproblem dieser Arbeit zwar nicht quantitativ, aber doch qualitativ beschreiben.

Für große Zeiten t ($t > \frac{0.1d^2}{2D}$) sind die höheren Terme in (9) vernachlässigbar klein und man erhält approximativ

$$m_1(t) = m_0 \left[1 - \frac{8}{\pi^2} \exp \left[- \left(\frac{\pi}{d} \right)^2 D t \right] \right] \quad (10),$$

eine Formel, die für kleinere Zeiten nicht gilt, wie schon der Test $m_1(t=0) \neq 0$ demonstriert.

5.4 DESORPTION VON MMA AUS INTRAKULAREN LINSEN

Für die Elution eines Stoffes (Gesamtmasse m_0) in Vorder- oder Hinterkammer des Auges wird nun ein möglichst einfacher Ansatz entwickelt, der sich an experimentelle Daten anpassen läßt.

Die Desorption beginne zur Zeit $t=0$.

Für eine beliebige Zeit $t>0$ sei die im Zeitintervall dt freiwerdende, differentielle Masse $dm_i(t)$ dann proportional der noch nicht desorbierten Masse ($m_0 - m_i(t)$), wobei $m_i(t)$ die gesamte, zur Zeit t bereits freigesetzte Stoffmenge darstellt, also

$$dm_i(t) = \alpha(m_0 - m_i(t))dt \quad (11).$$

Die allgemeine Lösung dieses Ansatzes lautet

$$m_i(t) = m_0(1 - C \cdot e^{-\alpha t}) \quad (12).$$

Implizit geht dieser Ansatz von der Idealisierung aus, daß der Stoff innerhalb der Trägersubstanz (z.B. IOL) zu jeder Zeit hinreichend gleichverteilt sei und daß die Konzentrationen im Kammerwasser die Desorption nicht beeinflussen, wie bereits diskutiert (5.3).

Man beachte, daß für $C := \frac{8}{\pi^2}$ und $\alpha := \left(\frac{\pi}{d}\right)^2 D$ Gleichung (10) sich als ein Spezialfall von (11) erweist, was den Ansatz zusätzlich bestätigt.

Tatsächlich gilt wegen der Randbedingung $m_i(0)=0$: $C:=1$, während α ein freier Elutionsparameter bleibt, der an experimentelle Daten gefittet werden kann.

Der Ansatz für das Elutionsproblem lautet also

$$m_i(t) = m_0(1 - e^{-\alpha t}) \quad (13)$$

$$\text{bzw. } \dot{m}_i(t) = (m_0 - m_i(t)) = \alpha m_0 e^{-\alpha t} \quad (14).$$

Abbildung 10 zeigt für 3 experimentelle Parameter α_{1-3} (nach 5.1.6) die berechnete Desorption von MMA ($m_0=100\mu\text{g}$) aus IOL in Kammerwasser, ohne Berücksichtigung des KW-Austauschs.

5.5 ZEITLICHER VERLAUF DER KAMMERWASSERKONZENTRATION

Während in der kleinen Zeit dt die Masse $dm_i(t)$ aus der Linse entweicht, wird zugleich mit dem Kammerwasser (KW) die differentielle Masse $dm_a(t)$ abgeführt.

$dm_a(t)$ ist proportional zur KW-Konzentration des Stoffes $c(t)$, die wegen der ständigen konvektiven KW-Strömung als ortsunabhängig angenommen werden darf. Daher läßt sie sich durch die gesamte, zur Zeit t im KW gelöste Masse des Stoffes $m(t) = c(t) \cdot V_0$ ersetzen, und man erhält

$$dm_a(t) = -\beta \cdot m(t) dt \quad (15)$$

mit $\beta = \frac{\dot{V}}{V_0}$, wobei $\dot{V}$ = Kammerwasseraustausch
 $= 0.12 - 0.15 \text{ ml/h } / 36/$
 V_0 = Kammerwasservolumen
 $= 0.30 \text{ ml } / 36/.$

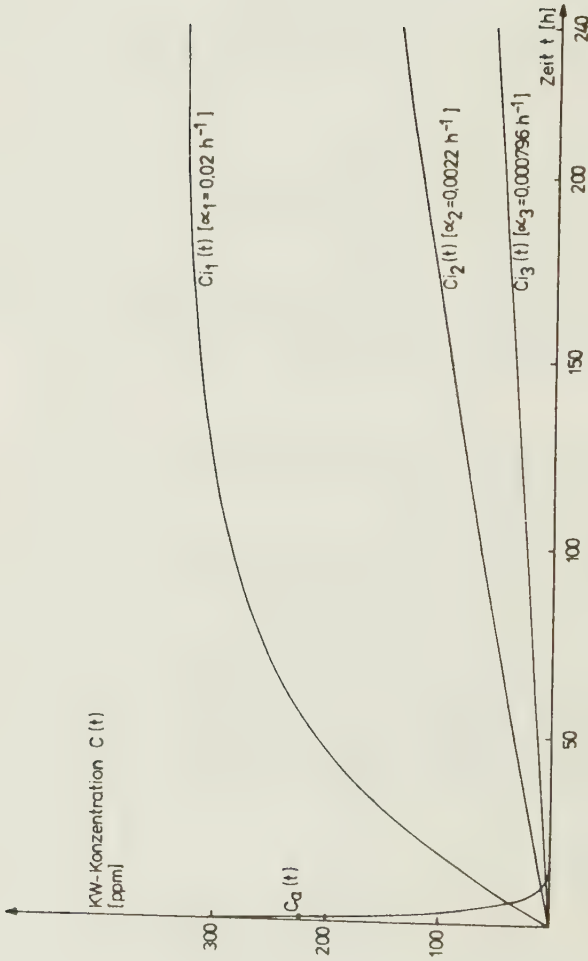


Abbildung 10 : Desorption von MMA aus einer IOL in Kammerwasser für ein Auge ohne KW-Austausch (MMA-Gehalt der IOL 100 μg , Konzentrationsverläufe $c_{I,1}(t) - c_{I,3}(t)$ entsprechend $\alpha_1 - \alpha_3$) sowie KWK-Verlauf $c_Q(t)$ für reinen Abtransport von 100 μg MMA aus Kammerwasser durch KW-Austausch (ohne Nachschub an MMA)

Die weiteren Berechnungen gehen von einem mittleren Wert $\beta = 0.40 \text{ h}^{-1}$ aus.

Abbildung 10 stellt für diesen Wert auch die zu erwartende zeitliche Abnahme der KWK von MMA nach direkter Injektion von 100µg MMA in die Vorderkammer des Auges dar.

Man erkennt, daß die gleiche Menge MMA, direkt im KW gelöst, sehr viel schneller abtransportiert wird, als sie aus IOL freigesetzt werden kann.

Insgesamt ändert sich $m(t)$ im differentiellen Zeitintervall dt um

$$\begin{aligned} dm(t) &= dm_i(t) + dm_a(t) = \\ &= (\alpha m_0 e^{-\alpha t} - \beta \cdot m(t)) dt, \end{aligned}$$

was sich umschreiben läßt in

$$\dot{m}(t) + \beta \cdot m(t) = \alpha m_0 e^{-\alpha t} \quad (16),$$

eine lineare Differentialgleichung 1.Ordnung von der allgemeinen Form

$$\dot{y}(t) + P(t)y(t) = Q(t)$$

mit der allgemeinen Lösung

$$y(t) = e^{-\int P dt} \cdot \int (Q \cdot e^{\int P dt}) dt \quad (17),$$

die sich im gegebenen Fall durch $P(t) = \beta$ vereinfacht und sogar analytisch zu der anschaulichen Funktion

$$m(t) = m_0 \frac{\alpha}{\beta - \alpha} (e^{-\alpha t} - e^{-\beta t}) \quad (18.)$$

lösen läßt.

Teilt man $m(t)$ durch die KW-Masse m_{V_0} , so erhält man den zeitlichen Verlauf der Kammerwasserkonzentration $c(t)$ an MMA

$$c(t) = \frac{m_0}{m_{V_0}} \frac{\alpha}{\beta - \alpha} (e^{-\alpha t} - e^{-\beta t}) \quad (19.)$$

mit der einfachen Beziehung

$$\frac{m_0}{m_{V_0}} = c_1(\text{MMA}) = \frac{m_1}{m_{V_0}} \cdot c_0(\text{MMA}) \quad (20.)$$

Durch zweifaches Differenzieren von $c(t)$ läßt sich zeigen, daß die Funktion $c(t)$ zum Zeitpunkt

$$t_m = \frac{\ln(\frac{\beta}{\alpha})}{\beta - \alpha} \quad (21.)$$

ihr Maximum annimmt, das den Wert

$$c(t_m) = \frac{m_0}{V_0} \frac{\alpha}{\beta - \alpha} \cdot \left(\left(\frac{\beta}{\alpha} \right)^{\frac{-\alpha}{\beta - \alpha}} - \left(\frac{\beta}{\alpha} \right)^{\frac{-\beta}{\beta - \alpha}} \right) \quad (22.)$$

besitzt.

Für die Desorption von MMA aus PMMA wird $c(t_m)$ als $c_3(\text{MMA})$ bezeichnet.

Es sei bemerkt, daß (19) keineswegs nur eine Lösung für den KWK-Verlauf von MMA nach Desorption aus einer IOL darstellt. Gleichung (19) ist vielmehr auch für andere, in Kammerwasser exponentiell freiwerdende Stoffe gültig.

Eine noch weit allgemeinere Lösung stellt (17) dar. Da das Desorptionsverhalten eines Stoffes allein durch $Q(t)$ ausgedrückt wird, können mittels entsprechender Funktionen $Q(t)$ auch nahezu beliebige nicht-exponentielle Elutionscharakteristiken beschrieben werden. Falls der Abtransport des betreffenden Stoffes wie der von MMA mit dem Kammerwasser erfolgt, bleibt die Beziehung $P(t)=\beta$ weiter gültig, und man erhält die gegenüber (17) wesentlich einfachere Lösung

$$m(t) = e^{-\beta t} \int (Q \cdot e^{\beta t}) dt \quad (23).$$

In $P(t)$ lassen sich sogar Veränderungen des Abtransports erfassen. Allerdings werden die Gleichungen (17) bzw. (23) meist nur numerisch behandelbar sein.

5.6 DARSTELLUNG DES KWK-VERLAUFS VON MMA FÜR 3 EXPERIMENTELLE FÄLLE

Für eine mittlere Linsenmasse $m_1 = 15\text{mg}$, ein KW-Volumen $V_0 = 0.30\text{ml}$ und eine KW-Austauschrate $\beta = 0.40\text{h}^{-1}$ werden anhand von Elutionsversuchen 3 Fälle des MMA-Konzentrationsverlaufs in Kammerwasser unterschieden.

Die Desorptionsparameter α_1 und α_2 sind der steilen Anfangsphase und einer späteren Phase des Elutionsdiagramms in /18/ entnommen, α_3 stammt aus eigenen Untersuchungen. Berechnet wurden alle 3 Parameter aus Gleichung (13), die nach α aufzulösen ist.

1. α_1 wird aus der raschen Konzentrationsabnahme von 1.5 auf 1.0 Gew% MMA in PMMA-Spänen während der ersten 24h der Elution /18/ berechnet (Abbildung 11). Da diese Desorptionscharakteristik nur innerhalb der genannten Konzentrationsgrenzen gültig ist, wird der Darstellung des KWK-Verlaufs auch nur ein MMA-Gehalt von 0.5 Gew% und demzufolge eine Masse $m_0 = 75\mu\text{g}$ zugrunde gelegt.
2. Für die Elution nach /18/ ergibt sich zwischen 5. und 16. Tag eine deutlich langsamere, exponentielle Konzentrationsabnahme (Abbildung 11), aus der α_2 berechnet wird. Die Extrapolation dieses Desorptionsverhal-

KWK = Kammerwasserkonzentration

tens auf $t=0$ weist auf eine Ausgangskonzentration von ca. 0.9 Gew% MMA hin. Für die Darstellung des KWK-Verlaufs wird der besseren Vergleichbarkeit wegen ein Wert von 1.0 Gew% MMA bzw. eine Masse $m_0 = 150\mu\text{g}$ angenommen.

α_1 und α_2 werden von Raum- auf Körpertemperatur (37°C) umgerechnet.

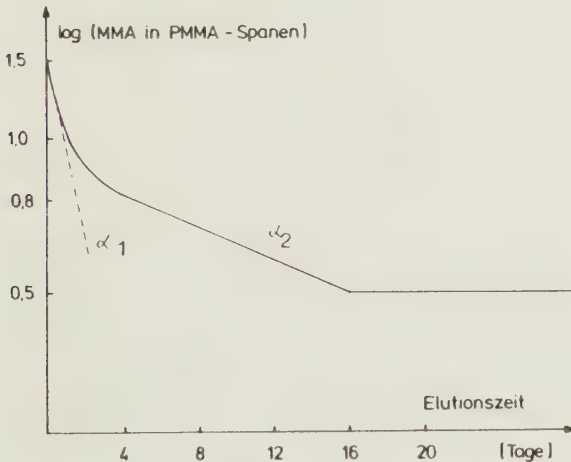


Abb. 11 : Konzentrationsverlauf von MMA in PMMA-Spänen bei Elution im Wasserbad (Raumtemperatur) (nach /18/, hier in logarithmischer Auftragung)

3. Aus eigenen Elutionsversuchen wird der Parameter α_3 bestimmt, der KWK-Darstellung liegt wieder ein MMA-Gehalt von 0.5 Gew% bzw. eine Masse $m_0 = 75\mu\text{g}$ zugrunde.

In Tabelle 10 sind die Werte der Parameter $\alpha_1 - \alpha_3$ und die bereits angegebenen Massen m_0 zusammengestellt.

Tabelle 10 : Elutionsparameter $\alpha_1 - \alpha_3$ und zugehörige MMA-Mengen m_0 für IOL von 15mg Gewicht

$\alpha_{1-3}(37^\circ\text{C})$	$[\text{h}^{-1}]$	m_0 $[\mu\text{g}]$
α_1	$= 2.0 \cdot 10^{-2}$	75
α_2	$= 2.2 \cdot 10^{-3}$	150
α_3	$= (8.0 \pm 2.5) \cdot 10^{-4}$	75

Aus α_{1-3} lassen sich mittels der Beziehung $\alpha := (\frac{\pi}{d})^2 D$ und einer mittleren Linsendicke $d = 0.6\text{mm}$ ganz grob die entsprechenden Diffusionskoeffizienten D_{1-3} abschätzen. Sie nehmen für die berechneten Parameter Werte zwischen $2.0 \cdot 10^{-9} \text{ cm}^2/\text{s}$ (D_1) und $8.1 \cdot 10^{-11} \text{ cm}^2/\text{s}$ (D_3) an und liegen damit sehr gut innerhalb des in /55/ gefundenen Bereichs von $1.6 \cdot 10^{-13} \text{ cm}^2/\text{s}$ bis $6.8 \cdot 10^{-9} \text{ cm}^2/\text{s}$ (beide Werte auf 37°C korrigiert), was die Annahme einer diffusionsbestimmten Desorption nochmals bestätigt.

Für die in Tabelle 10 aufgeführten Desorptionsparameter α_{1-3} und die dazu angenommenen MMA-Massen m_0 sind in den Abbildungen 12 - 14 vergleichend die zeitlichen Verläufe der Kammerwasserkonzentration an MMA, $c(t)$ dargestellt.

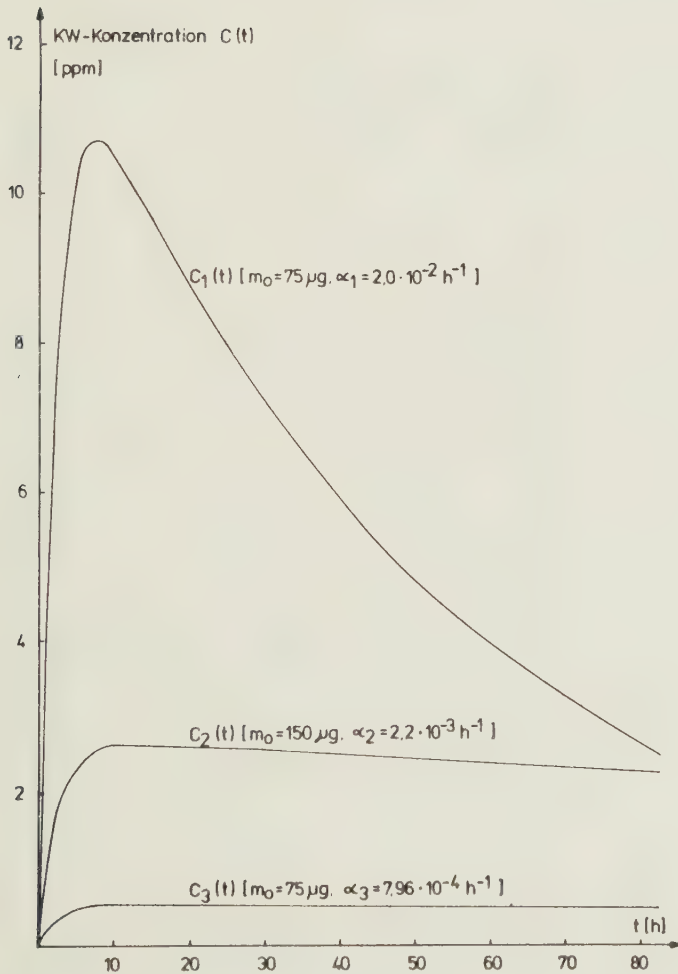


Abbildung 12 : Kammerwasserkonzentration an MMA nach Implantation einer IOL für verschiedene Konstanten α, m_0 in linearem Maßstab

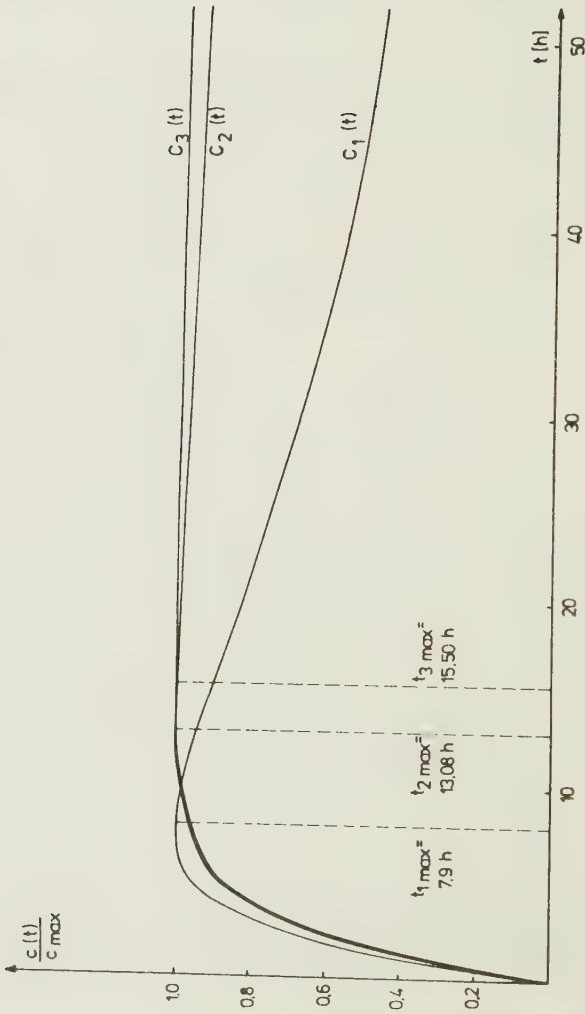


Abbildung 13 : Kammerwasserkonzentrationen an MMA nach Implantation einer IOL für verschiedene Konstanten α , m_0 , jeweils normiert auf die maximale Konzentration

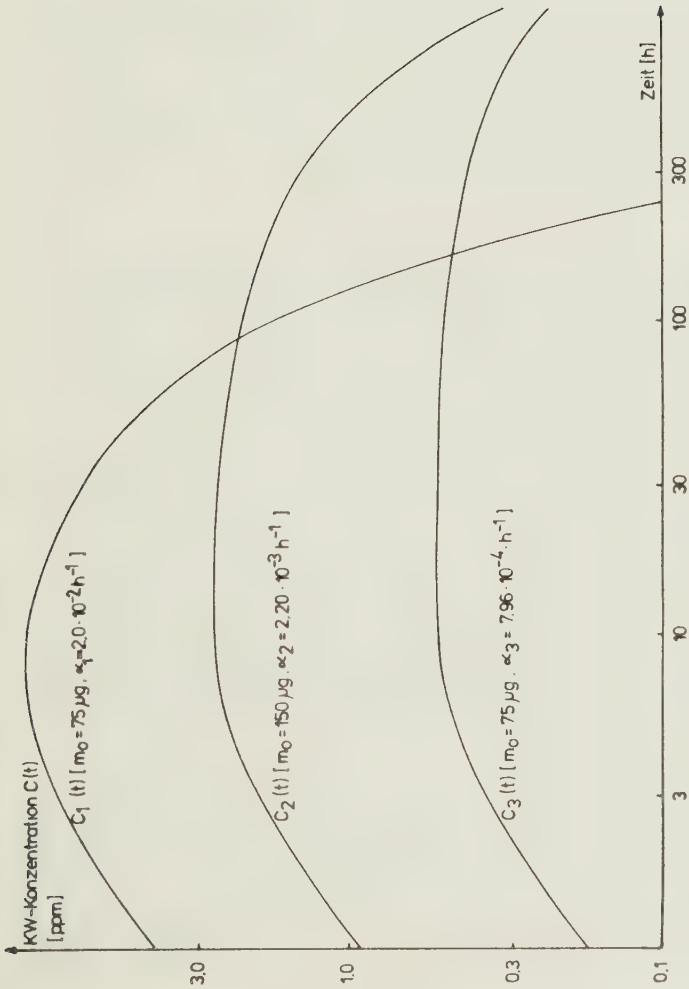


Abbildung 14: Verlauf der Kammerwasserkonzentration an IOL nach Implantation einer IOL für verschiedene Parameter m_0 , α ; Darstellung der ersten 1000 h nach Einsetzen der Linse.

Abbildung 12 zeigt für die 3 erörterten Fälle in linearer Auftragung den bis 80 h nach Implantation einer IOL gemäß Gleichung (19) zu erwartenden KWK-Verlauf.

Abbildung 13 zeigt den KWK-Verlauf der 3 Fälle nochmals in linearem Maßstab, jedoch normiert auf die jeweils angenommenen maximalen Kammerwasserkonzentrationen $c_3^{(MMA)}$.

In Abbildung 14 ist dagegen, doppelt logarithmisch aufgetragen, der für die ersten 1000 h nach Implantation zu erwartende KWK-Verlauf dargestellt.

Insbesondere die Abbildungen 12 und 13 (linearer Zeitmaßstab) machen deutlich, daß die KWK an MMA nach der Implantation rasch ansteigen und in jedem der 3 betrachteten Fälle ihr jeweiliges Maximum $c_3^{(MMA)}$ bereits innerhalb der ersten 24 h annehmen. Danach nehmen die Konzentrationen sehr viel langsamer ab, als sie zuvor angestiegen sind (Abb.12). Abbildung 13 läßt besonders gut erkennen, daß die KWK umso langsamer sinken, je kleiner der Desorptionsparameter α ist.

Dieses Verhalten drückt sich auch in Tabelle 11 aus, in der die Maximalkonzentrationen $c_3^{(MMA)}$, die Zeiten t_m , zu denen sie erreicht werden sowie die Halbwertszeiten $t_{m/2}$, nach denen $c(t)$ wieder jeweils auf die Hälfte des Maximalwerts gesunken ist, für die 3 hier diskutierten Fälle angegeben sind.

Tabelle 11 : Vergleich von maximaler KWK $c_3(\text{MMA})$, zugehöriger Elutionszeit t_m und Halbwertszeit $t_{m/2}$ für die Desorptionsparameter $\alpha_1 - \alpha_3$

Parameter	$c_3(\text{MMA})$ [ppm]	t_m [h]	$t_{m/2}$ [h]
α_1	10.7	7.9	45
α_2	2.7	13.1	330
α_3	0.52 ± 0.15	15.5	880

5.7 DIFFERENZIERUNG ZWISCHEN DEN BETRACHTETEN FÄLLEN

Wie erwähnt, gehen die Parameter α_1 und α_2 auf Elutionsexperimente /18/ mit PMMA-Spänen in H_2O (Raumtemperatur) zurück, während α_3 anhand eigener Elutionsanalysen von IOL (COBURN) in H_2O bei 37°C bestimmt wurde.

Vermutlich sind sowohl Unterschiede in der Geometrie als auch in den Materialeigenschaften für die Differenzen zwischen α_1 , α_2 einerseits und α_3 andererseits verantwortlich.

Es fragt sich allerdings, warum in Abbildung 11 (nach /18/) überhaupt zwei, noch dazu deutlich verschiedene, Parameter α_1 und α_2 auftreten. Möglicherweise läßt sich dies durch die Bearbeitung der in /18/ benutzten PMMA-Späne erklären.

Der MMA-Gehalt dieser Proben von 1.5 Gew% wurde nämlich, ausgehend von einer Grundkonzentration des Materials von nur 0.5 Gew%, erst durch mechanische Behandlung erzeugt. Die Existenz zweier Desorptionsparameter könnte darauf zurückzuführen sein, daß ein beträchtlicher Teil dieses zusätzlich erzeugten MMA's (1.0 Gew% !) sich oberflächennah in einer zudem mechanisch alterierten PMMA-Matrix befand, die diesen Anteil früher und rascher freisetzte als den noch verbliebenen Rest-Gehalt an MMA, dessen langsamere Desorption erst beobachtbar wurde, nachdem der größte Teil des oberflächlichen Monomeren bereits desorbiert war.

Das in Abbildung 11 dargestellte Elutionsverhalten kann theoretisch auch durch eine sehr heterogene Geometrie der PMMA-Späne bedingt sein, denn kleine Späne setzen MMA rascher frei als große. Noch eher wäre allerdings zu erwarten, daß die MMA-Konzentration, über alle Späne gemittelt, dann überhaupt nicht exponentiell abnimmt.

Schwer verständlich ist auch, warum gemäß /18/ der MMA-Gehalt eine Grenze von 0.5 Gew% in PMMA, erreicht nach einer Elutionszeit von 16 Tagen, nicht unterschreiten können soll, zumal offenbar noch am 16. Tag eine deutliche Konzentrationsabnahme stattfand (Abbildung 11).

Anhand der eigenen Messungen ergab sich kein Anhalt für das Vorliegen zweier unterschiedlicher Desorptionsparameter, allerdings waren aufgrund der begrenzten Meßdauern keine Langzeitversuche möglich, die eine höhere Genauigkeit der Darstellung erbracht hätten. Daher rührt auch der relativ große Meßfehler in α_3 .

5.8 VERGLEICH DER KONZENTRATIONEN $c_0(\text{MMA}) - c_3(\text{MMA})$

Da die Abmessungen der in /18/ analysierten PMMA-Späne nicht bekannt sind, ist die Abschätzung der maximalen Kammerwasserkonzentration von IOL, $c_3(\text{MMA})$ mittels $\alpha_{1,2}$ wesentlich unsicherer als die mittels α_3 .

Vergleichshalber werden die ungünstigen Abschätzungen nach $\alpha_{1,2}$ dennoch mitgenannt.

Alle in dieser Arbeit untersuchten Linsen hatten einen Monomerenanteil unter 2.0 Gew%, abgesehen von den Linsen der Firma RAYNER sogar unter 0.5 Gew% MMA.

Für diese Grenzwerte vergleicht Tabelle 12 die Konzentrationen $c_0(\text{MMA}) - c_3(\text{MMA})$.

Tabelle 12 : Vergleich von MMA-Anteilen $c_0(\text{MMA})$ mit den KWK-Abschätzungen $c_1(\text{MMA})$ nach (7), $c_2(\text{MMA})$ nach (8) und $c_3(\text{MMA})$ nach (22), alle Angaben in ppm (0.5 Gew% = 5000 ppm)

$c_0(\text{MMA})$	$c_1(\text{MMA})$	$c_2(\text{MMA})$	$c_3(\text{MMA})$		
			(α_1)	(α_2)	(α_3)
5000	250	83	11.7	1.3	0.5 ± 0.15
20000	1000	330	44	5.2	2.0 ± 0.6

Die tatsächlichen Kammerwasserkonzentrationen sind also, je nachdem welchen Parameter α man zugrundelegt, 7.5 - 170 mal niedriger als $c_2(\text{MMA})$ und 23 - 500 mal niedriger als $c_1(\text{MMA})$.

Insbesondere gelten für den Vergleich der Monomeren-Anteile $c_0(\text{MMA})$ mit den maximalen KWK

$$\text{nach } \alpha_1 : c_3(\text{MMA}) \approx 2 \cdot 10^{-3} \cdot c_0(\text{MMA}),$$

$$\text{nach } \alpha_3 : c_3(\text{MMA}) \approx (1.0 \pm 0.2) \cdot 10^{-4} \cdot c_0(\text{MMA}).$$

Es sei jedoch betont, daß diese geringen Konzentrationen im Kammerwasser relativ lange aufrechterhalten bleiben, die Halbwertszeit für die Berechnung des KWK-Verlaufs nach α_3 beträgt mehr als 30 Tage (Tabelle 12, Abbildung 14).

Der Vergleich von $c_3(\text{MMA})$ mit $c_0(\text{MMA})$ macht auch deutlich, daß die KWK für die Desorption von MMA aus PMMA tatsächlich vernachlässigbar ist.

6.1 MMA-BESTIMMUNGEN AN IOL

6.1.1 Implantationsrisiko durch MMA in IOL

Soweit für das in Kapitel 5 entwickelte Desorptionsmodell Parameter α_3 die Elutionscharakteristik beschreibt, wird der Monomerenanteil von IOL so langsam aus dem Lin senmaterial gelöst, daß daraus maximal Kammerwasserkonzentrationen von ca. $\frac{1}{10000}$ der jeweiligen Linsenkonzentrationen an MMA resultieren können.

Da α_3 an IOL-Material mit einem MMA-Gehalt von 0.40 Gew% bestimmt wurde, und da, mit einer Ausnahme, alle hier untersuchten IOL nicht mehr als 0.47 Gew% MMA enthielten, darf man die KWK für alle diese Werte wohl mit α_3 abschätzen. Demzufolge sollte keine dieser Linsen eine MMA-Kammerwasserkonzentration von mehr als 0.6 ppm ($0.6 \cdot 10^{-3} \text{ g/l}$), sicher aber nicht mehr als 1.0 ppm ($1 \cdot 10^{-3} \text{ g/l}$) verursachen.

Die IOL der Firma RAYNER enthielten mit 1.51 - 1.83 Gew% MMA in etwa soviel Monomeres wie die von GALIN und Mitarbeitern /18/ analysierten PMMA-Späne. Da RAYNER zur Lin senproduktion identisches Rohmaterial (Perspex CQ) benutzt wie viele andere Firmen (Tabelle 4), scheint die Ursache des relativ hohen MMA-Gehalts dieser Linsen im Herstellungsprozeß, einer speziellen Form des Schleif-Schneide- bzw. lathe-cut-Verfahrens, zu liegen.

Es besteht daher zumindest der Verdacht, daß ein beträchtlicher Teil des in diesen IOL vorhandenen MMA's

wie in /18/ durch mechanische Bearbeitung entstanden und somit oberflächlich gelagert ist. Daher sollte die Abschätzung der maximalen KWK c_3 (MMA) allenfalls nach Parameter α_1 anstelle von α_3 erfolgen. Eine Implantation der hier analysierten IOL von RAYNER könnte gemäß 5.8 also zumindest postimplantative KWK von 40 ppm verursachen.

Insgesamt kann man sagen, daß ein Monomeren-Anteil unter 0.5 Gew% in IOL eine Kammerwasserkonzentration unter 1 ppm nach sich ziehen sollte, daß aber bei einem MMA-Gehalt über 1.5 Gew% mit einer schnelleren Desorptionskomponente und mit KWK von 40 ppm und mehr gerechnet werden muß.

Vergleicht man diese Konzentrationen mit den experimentell gefundenen oberen Unschädlichkeitsgrenzen von 0.05% = 500 ppm nach direkter Injektion von MMA in die Vorderkammer von Kaninchenaugen und von 0.1% = 1000 ppm nach Überschichten von Nierenzellen mit MMA-haltigen Nährlösungen /21,56/, so unterschreiten alle in dieser Arbeit untersuchten IOL diese Grenzwerte bei weitem.

Andererseits übertreffen sie die kürzlich von BÖHNKE /6/ genannte Toxizitätsgrenze von 10^{-3} ppm (10^{-6} g/l) für MMA-haltige Kulturen von Schweinehornhäuten um mehrere Zehnerpotenzen, so daß demnach jede der hier analysierten Linsen ein außerordentliches Implantationsrisiko darstellen müßte. Vermutlich wird es nie eine PMMA-Linse geben, die bezüglich dieses Wertes kein Implantationsrisiko beinhaltet.

Dem steht die im allgemeinen recht gute Verträglichkeit implantierter IOL entgegen. Möglicherweise sind auch in

dem von BÖHNKE eingeführten Modell toxische Effekte bereits bei MMA-Konzentrationen nachweisbar, die die für eine makroskopische Entzündungsreaktion notwendigen Werte um einige Größenordnungen unterbieten /6 /.

Die Hersteller intraokularer Linsen sollten in jedem Fall eine möglichst weitgehende Reduzierung des MMA-Gehaltes ihrer IOL anstreben und sich nicht mit Konzentrationen der Größenordnung 1 Gew% zufriedengeben.

6.1.2 Vergleich von lathe-cut- und molding-Verfahren

Wie bereits erwähnt, wird die MMA-Konzentration von Plexiglas nicht nur durch den Grundgehalt der verwendeten PMMA-Formmasse, sondern vor allem auch durch den Herstellungsprozeß beeinflusst. ESTEVEZ und RIDLEY zufolge /15/ nimmt der Monomergehalt zu, wenn unter der Produktion Temperaturen $\sim 140^{\circ}\text{C}$ auftreten. Selbst wenn solche Temperaturen nicht generell, wie z.B. bei Schmelzvorgängen, erreicht werden, so können die entsprechenden thermischen Energien dem PMMA-Material doch lokal während des Drehens, Schleifens oder Polierens zugeführt werden, hinreichend, um begrenzte Depolymerisationen auszulösen, die insgesamt eben doch den MMA-Gehalt erhöhen. Auch in /18/ wird ja ein Anwachsen des Monomeren-Gehaltes von PMMA nach Dreh-, Schleif- und Poliervorgängen bestätigt.

Demzufolge sind die Produktionsverfahren der einzelnen Hersteller eine Betrachtung wert. Im wesentlichen sind zwei Herstellungsmethoden zu unterscheiden, deren jede für sich beansprucht, vergleichsweise niedrigere Monomeren-Konzentrationen mit sich zu bringen.

Viele namhafte Firmen, wie CILCO, COBURN, INTERMEDICS, RAYNER u.a.m. stellen IOL nach einem lathe-cut- oder Schleif-Schneide-Verfahren her. Allen dient das PMMA Perspex CQ der Firma I.C.I. (Imperial Chemical Industries) Ltd. als Grundsubstanz. Dieses feste Plexiglas wird zur Erzeugung optischer Flächen hauptsächlich einem Schleif- oder aber einem kombinierten Druckerweichungsverfahren unterzogen. Intensives Polieren schließt die Bearbeitung ab.

In der zweiten Gruppe, hier durch die Firmen IOLAB und MORCHER vertreten, erhalten IOL ihre optische Oberfläche hauptsächlich durch ein Schmelzverfahren unter hohen Drucken (bis zu 2.6 t bei MORCHER /35/), das IOLAB als injection-molding, MORCHER als compression-molding bezeichnet.

IOLAB benützt den PMMA-Rohstoff VS 100 der Firma ROHM and HAAS, ein PMMA mit relativ niedrigem Molekulargewicht und hohen Fließeigenschaften, MORCHER gestaltet seine Linsen aus der Plexiglas-Formmasse 7N von RÖHM GmbH.

Die Linsen beider Hersteller erhalten schon durch die Gußform weitgehend ihre optische Gestalt, so daß abschließend nur noch geringe mechanische Korrekturen und Polituren erforderlich sein sollten, was hinsichtlich des MMA-Gehalts nur von Vorteil sein kann. Es ist allerdings denkbar, daß die mit dem Schmelzvorgang verbundenen höheren Temperaturen diesen Gewinn wieder zunichte machen.

In früheren Untersuchungen von BECKSTEIN 1976 /3/ und MOWFRAY 1981 /37/ (IOLAP) schneiden jedoch IOL, die durch

ein molding-Verfahren erzeugt wurden, besser ab als lathe-cut-produzierte. Wie Tabelle 13 in einer Gegenüberstellung von eigenen mit den Literaturwerten zeigt, weisen die 'lathe-cut'-IOL in jenen Arbeiten meist MMA-Konzentrationen von mehr als 1.0 Gew% auf, 'molding'-IOL dagegen meist weniger als 0.3 Gew%.

Die vorliegende Arbeit kann dies generell nicht mehr bestätigen. Fast alle hier untersuchten, gebräuchlichen Linsenfabrikate enthielten, wie in Tabelle 8 dargestellt, zwischen 0.10 und 0.47 Gew% MMA.

Der Konzentrationsmittelwert aller unter ihnen befindlichen molding-Fabrikate beträgt

$$0.38 \pm 0.02 \text{ Gew\% MMA,}$$

der der lathe-cut-Fabrikate

$$0.40 \pm 0.04 \text{ Gew\% MMA}$$

bzw. unter Hinzunahme der lathe-cut-produzierten IOL von RAYNER

$$0.65 \pm 0.47 \text{ Gew\% MMA.}$$

Die angegebenen Standardabweichungen und erst recht die Konfidenzintervalle überlappen so klar, daß zumindest hier von einem signifikanten Konzentrationsunterschied zwischen beiden Verfahren nicht mehr gesprochen werden kann.

Abgesehen von dem Einzelfall RAYNER sind die untersuchten IOL von molding- und lathe-cut- Herstellern bezüglich des Monomerengehaltes also nicht unterscheidbar.

Tabelle 13 : Vergleich früher bestimmter MMA-Konzentrationen mit den in dieser Arbeit gemessenen (alle Angaben in Gew%, Prod.= Produktionsverfahren, l-c = lathe-cut, mold.= molding)

Hersteller	Prod.	BECKSTEIN 1976 / 3 /	MOWBRAY 1981/37/	VERFASSEN 1983
AM.MED.OPTICS= HEYER-SCHULTE	l-c	0.71	1.86	0.40
CILCO	l-c	1.86	----	0.34
COPURN	l-c	0.24/2.99/3.28	1.53	0.45
INTERMEDICS	l-c	0.50/0.62	1.40	0.41
PREC.COSMET	l-c	2.53/3.03	5.94	----
RAYNER	l-c	----	----	1.66
IOLAE	mold.	0.13/0.30	0.20	0.37
MORCHER	mold.	----	----	0.11/0.39
SURGIDEV	mold.	0.04	----	----

6.1.3 MMA-Reduktion durch γ -Bestrahlung

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen eindeutig, daß unter Co60-Bestrahlung eine drastische Reduzierung des MMA-Gehaltes von IOL eintritt. Eine Dosis von 9.6 kGy führte an Testlinsen (MORCHER) zu einer Verminderung etwa um den Faktor 2.5, eine hinreichende Sterilisationsdosis von 31 kGy reduzierte die MMA-Konzentration gar um einen Faktor 12-14. Nach Angaben der Firma MORCHER wird dieser Wert inzwischen auch durch Untersuchungen von RÖHM GmbH bestätigt, die nach Co60-Bestrahlung mit 28 kGy eine Reduzierung des MMA-Gehaltes um den Faktor 10 ergaben.

Bei einer Strahlendosis von 28 kGy soll es, abgesehen von einer leichten Gelbfärbung des Materials, zu keinen weiteren Veränderungen der physikalischen Eigenschaften von PMMA kommen /35/. Die Färbung weist jedoch auf eine chemische Veränderung des PMMA's hin, obgleich zumindest in den geschromatographischen Diagrammen dieser Untersuchungen sich kein derartiger Vorgang darstellte.

Falls unter γ -Bestrahlung von IOL tatsächlich keine nennenswerten Konzentrationen an etwaigen toxischen Spaltprodukten auftreten, stellt diese Materialbehandlung einen wesentlichen Fortschritt im Bemühen um Reduktion des MMA-Gehaltes in PMMA dar.

Darüber hinaus eröffnet sie eine Alternative zu den bisherigen Sterilisationsmethoden, indem sie insbesondere die leichte Handhabung einer Trockensterilisation mit einer enorm effektiven Monomerenreduktion verbindet und somit vor allem das Ethylenoxid als Sterilisationsagens eines Tages verdrängen könnte.

6.1.4 MMA-Erzeugung durch Nd-YAG-Laserexposition von IOL

Nach extrakapsulärer Kataraktextraktion mit Implantation einer IOL bilden sich mitunter Nachstarmembranen hinter dem Pseudophakos, die sich mittels eines Nd-YAG-Lasers ohne Eröffnung des Auges elegant beseitigen lassen /4/. Da eine solche Membran sich gewöhnlich in enger Nachbarschaft zu der implantierten Linse befindet, kann versehentlich auch diese einmal von einem Laserschuss getroffen werden.

Den durchgeführten Experimenten zufolge, in denen pro Schuss in etwa das 4-fache der therapeutischen Energie appliziert wurde, verursacht ein solcher Treffer hauptsächlich einen mechanischen Linsenschaden, während er den MMA-Gehalt der Plexiglas-Linse zumindest um weniger als 1 ppm pro Treffer ($\hat{=}$ Genauigkeit des MMA-Nachweises) ändert. Selbst wenn die entsprechende Menge an MMA (ca. 10 - 20 ng) schlagartig freigesetzt würde, variierte in der Folge die Kammerwasserkonzentration nur um Bruchteile von ppm.

Mit der hier verwendeten gaschromatographischen Trennsäule konnte auch keine vermehrte Freisetzung anderer niedermolekularer PMMA-Fragmente beobachtet werden, vielmehr stimmten die GC-Diagramme von laserexponiertem und unbehandeltem PMMA-Material qualitativ völlig überein. Es könnten jedoch Spaltprodukte existieren, die mit dieser Nachweismethode nicht erfassbar sind.

6.2 IMPLANTATIONS-RISIKO DURCH EO IN IOL

Die in 4.2 angegebenen EO-Konzentrationen beziehen sich auf die Linse und müssen gemäß den mathematischen Modellen für c_1 bis c_3 in Kammerwasserkonzentrationen umgerechnet werden. Die KWK lauten in diesem Fall $c_1(\text{EO})$ usw...

Tatsächlich wird auch Ethylenoxid nur allmählich aus IOL freigesetzt (s.3.3.4). Aus Polyvinylchlorid (PVC) und anderen Kunststoffen desorbiert EO nachgewiesenermaßen exponentiell /1/. Vermutlich gilt dies auch für die, allerdings wesentlich langsamere, Elution von EO aus PMMA in Kammerwasser. Da diese Desorptionscharakteristik jedoch nicht experimentell bekannt ist, und da außerdem das durch Sterilisation aufgenommene EO ohnehin nicht homogen im Linsenmaterial verteilt sein dürfte, sei hier auf die ungünstigste Abschätzung der KWK nach (6) bzw. (7) zurückgegriffen.

Gemäß dieser Abschätzung verursacht eine der untersuchten MORCHER-Testlinsen Kammerwasserkonzentrationen von sicher unter 6.5 ppm, eine der IOLAB-Linsen unter den Voraussetzungen in 3.3.6 jedenfalls KWK unter 2 ppm, vermutlich aber unter 1.5 ppm. Die wirklichen KWK sind wahrscheinlich noch weit niedriger.

Selbst die KWK der nicht nachbehandelten Testlinsen von MORCHER ist mit unter 6.5 ppm aber mindestens 150 mal kleiner als die von McDONALD gefundene obere Unschädlichkeitsgrenze von 1000 ppm, und sie ist immer noch mindestens 15 mal kleiner als die von ihm genannte Sicherheitsgrenze von 100 ppm.

Andererseits übertrifft der EO-Gehalt der Testlinsen mit 130 ppm den FDA-Richtwert von 25 ppm für EO in IOL immerhin um mehr als das 5-fache, und auch die untersuchten Linsen von IOLAB können diesen Wert nicht wesentlich unterschritten haben.

Insgesamt lassen sich anhand der hier ermittelten Konzentrationen toxische Effekte durch in IOL gelöstes Ethylenoxid mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen. Die nach heutiger Kenntnis erforderlichen Konzentrationen für eine toxische Reaktion werden offensichtlich nicht erreicht.

Allergisch ausgelöste Nebeneffekte sind dagegen auch bei den gegebenen niedrigen Konzentrationen nicht auszuschließen, zugleich aber schwer nachzuweisen. Die Beobachtung gehäufter postoperativer, entzündlicher Komplikationen nach Implantation EO-sterilisierter IOL durch STARCK /52/ und BOYANER /7/ weist vielleicht auch in diese Richtung.

Außerdem muß EO heute unter die, zumindest im Tierversuch, eindeutig kanzerogenen Stoffe gerechnet werden.

Solange auf eine Sterilisation mit Ethylenoxid nicht verzichtet werden kann, sollten die Hersteller weitere Anstrengungen unternehmen, um den EO-Gehalt ihrer IOL nach erfolgter Sterilisation zu reduzieren. Nur dann kann eine weitgehende Sicherheit vor unerwünschten postoperativen Komplikationen nach Implantation intraokularer Linsen erreicht werden.

Intraokulare Linsen (IOL) aus Plexiglas von insgesamt acht verschiedenen Herstellern wurden auf ihren Gehalt an monomerem Methylmethacrylat (MMA) untersucht. Dazu wurden sie zunächst in Dimethylformamid gelöst, die Lösungen anschließend gaschromatographisch analysiert.

Im vorgelegenen Meßgut aus handelsüblichen IOL wiesen eine Linse der Firma MORCHER mit 0.106 Gew% MMA die niedrigsten, Linsen der Firma RAYNER mit bis zu 1.83 Gew% die höchsten Beimengungen auf. Alle übrigen IOL aus diesem Meßgut enthielten zwischen 0.34 und 0.47 Gew% MMA. Dabei hatten die Produktionsmethoden der einzelnen Hersteller, lathe-cut- oder molding-Verfahren, auf den MMA-Gehalt keinen signifikanten Einfluß.

Um Aussagen über die, aufgrund dieser Restmonomeren-Gehalte, zu erwartenden Kammerwasserkonzentrationen an MMA treffen zu können, wurde ein verbessertes Abschätzungsverfahren entwickelt, das sowohl der verzögerten Freisetzung von MMA in Kammerwasser als auch dem Kammerwasserdurchsatz Rechnung trägt. Die Elutionscharakteristik von MMA aus IOL in Wasser (37°C) wurde experimentell bestimmt und in den mathematischen Ansatz eingebracht.

Dem erarbeiteten Modell zufolge sollten Restmonomeren-gehalte unter 0.5 Gew% MMA in IOL zu Kammerwasserkonzentrationen unter 1 ppm führen, während für MMA-Anteile über 1.5 Gew% aufgrund ungünstigerer Abschätzungsbedingungen mit Werten von 40 ppm und mehr zu rechnen ist.

Da die Schädlichkeitsgrenzen von MMA im Auge derzeit neu diskutiert werden, ist ein Implantationsrisiko für diese Monomeren-Konzentrationen zumindest nicht auszuschließen.

Die Erzeugung von Läsionen auf der IOL-Oberfläche mit einem kurzgepulsten Nd-YAG-Laser könnte theoretisch zu einer Freisetzung von MMA führen. Die durchgeführten Untersuchungen ergaben zwar mechanische Zerstörungen in der Linsenoberfläche durch solche Lasertreffer, doch war selbst nach Applikation von 170 Läsionen pro Linse gaschromatographisch kein Anstieg der Monomerenkonzentration beobachtbar.

Die Analyse γ -bestrahlter IOL ergab eine unerwartet hohe Reduzierung des MMA-Gehaltes dieser Linsen. So bewirkte eine Co60-Dosis von 9.6 kGy eine Abnahme des Restmonomeren-Gehaltes um den Faktor 2.5, eine Dosis von 31 kGy sogar um einen Faktor 12-14. Dank dieser günstigen Effekte könnte sich die γ -Bestrahlung in Zukunft auch zu einer echten Alternative gegenüber den gängigen Sterilisationsverfahren von IOL entwickeln.

Gerade das, am häufigsten benutzte, Trockensterilisationsverfahren durch Ethylenoxid (EO) ist, der Toxizität dieser Substanz wegen, nicht mehr unumstritten. Der quantitative Nachweis von EO in IOL wurde in dieser Arbeit gaschromatographisch nach der Methode der Mehrfach-Gasextraktion oder Multiple-Headspace-Extraction geführt, allerdings mit einer modifizierten Probenpräparation.

Danach enthielten EO-sterilisierte Testlinsen der Firma MORCHER, die keinen EO-Reduktionsverfahren ausgesetzt

waren, einen EO-Anteil von 129 ± 9 ppm, der analoge Nachweis an original-sterilisierten IOL der Firma IOLAB erbrachte aufgrund technischer Probleme nur eine Abschätzung auf $30 \pm \begin{smallmatrix} 10 \\ 9 \end{smallmatrix}$ ppm.

Die Umrechnung dieser Werte in mögliche Kammerwasserkonzentrationen macht eine toxische Ursache für intraokulare Entzündungsvorgänge nach Implantation EO-sterilisierter IOL eher unwahrscheinlich. Eine allergische Genese postimplantativer Entzündungserscheinungen ist dagegen auch bei sehr niedrigen Kammerwasserkonzentrationen nicht auszuschließen.

- 1) S.R.ANDERSEN : Ethylene oxide: a study of tissue reactions to retained ethylene oxide - J. Lab. Clin. Med. 77 (1971), 346
- 2) A.Y.ANIS : Principles and evolution of intraocular lens implantation; in: Intraocular Lens Implantation, ed. H.S.LANGSTON, Boston, Little, Brown & Company (1982)
- 3) E.H.BECKSTEIN : Importation of intraocular lenses under the medical device act - presented at the St. Vincent's Hospital Annual Ophthalmol. Clin. Conf., Symposium of the intraocular lens and the FDA, (1976)
- 4) R.BIRNGRUBER, V.-P.GABEL : Treatment and photo-coagulation of the eye - W.JUNK, The Hague (1984)
- 5) M.BÖHNKE, J.DRAEGER, R.BURK, N.QUAYE : Toxizität von monomerem Methylmethacrylat auf das Hornhautendothel - Vortrag, gehalten auf der 82. Tagung der Deutschen Ophthalmol. Ges. in Frankfurt, (1984)
- 6) M.BÖHNKE : Persönliche Mitteilung, (1985)
- 7) D.BOYANER, L.D.SOLOMON : Ocular reaction to the use of wet-pack versus dry-pack intraocular lenses - Am. Intraoc. Impl. Soc. 6 (1980), 252
- 8) C.P.CLARKE, W.L.DAVIDSON, J.R.JOHNSTON : Haemolysis of blood following exposure to an Australian manufactured plastic tubing sterilized by means of ethylene oxide gas - Aust. New Zeal. J. Surg. 36 (1966), 53

- 9) J.H.DAVIS, J.S.WOLHOFF, J.R.LEONARDS : Ethylene oxide sterilization - a new method - Surg. Forum 8 (1958), 101
- 10) DEUTSCHE FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT : Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und biologische Arbeitsstofftoleranzwerte 1984, Mitteilung XX der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Stoffe - Bergheim, Verlag Chemie (1984)
- 11) J.DOLOVICH, B.BELL : Allergy to a product(s) of ethylene oxide gas - J. Allergy Clin. Immunol. 62/1 (1978), 30
- 12) J.H.DRAIZE : Dermal toxicity, Food-Drug-Cosmet. Law. J. 10 (1955), 722
- 13) H.DÜNWALD, C.WAGNER : Methodik der Messung von Diffusionsgeschwindigkeiten bei Lösungsvorgängen von Gasen in festen Phasen - Z. Phys. Chem. 24B (1934), 53
- 14) R.R.ERNST : Sterilization by means of ethylene oxide - Acta Pharm. Suecica 12 (suppl) (1975), 44
- 15) J.M.ESTEBEZ, F.RIDLEY : Safety requirements for contact lens materials and the manipulation and use Am. J. Ophthalmol. 62 (1966), 132
- 16) M.A.GALIN, W.CHOWCHUVECH, A.GALIN : Tissue culture methods for testing the toxicity of ocular materials Am. J. Ophthalmol. 79 (1975), 665

- 17) M.A.GALIN, E.CHOWCHUVECH, L.TURKISH : Uveitis and intraocular lenses - Trans. Ophthal. Soc. U.K. 96 (1976), 166
- 18) M.A.GALIN, L.TURKISH, E.CHOWCHUVECH : Detection, removal and effect of unpolymerized MMA in intraocular lenses - Am. J. Ophthalmol. 84/2 (1977), 153
- 19) T.HIROSE, R.GOLDSTEIN, C.P.BAILEY : Haemolysis of blood due to exposure of different types of plastic tubing and the influence of ethylene oxide sterilization - Thorac. Cardiovasc. Surg. 45 (1963), 245
- 20) R.L.HOLLINGWORTH et al.: Toxicity of ethylene oxide determined on experimental animals - Arch. Ind. Health 13 (1956), 217
- 21) P.R.HOLYK, D.E.EIFRIG : Effects of monomeric methylmethacrylate on ocular tissues - Am. J. Ophthalmol. 88 (1979), 385
- 22) H.B.HOPFENBERG, V.T.STANNET, C.H.M.JACQUES : The transport of methylmethacrylate monomer in poly (methylmethacrylate) - J. Appl. Polymer Science 19 (1975), 2485
- 23) B.V.IOFFE, A.G.VITENBERG : Application of headspace analysis to systems with unknown partition coefficients - Chromatographia 11/5 (1978), 282
- 24) W.JOST : Diffusion, Methoden und Auswertung, Darmstadt - Dietrich Steinkopff Verlag, (1957)

- 25) R.KAISER : Chromatographie in der Gasphase Bd.I-IV Mannheim, Wien, Zürich, BI-Hochschultaschenbücher Bd.22/22a (1973), Bd.23 (1974), Bd.24/24a (1965), Bd.92/92a (1965)
- 26) S.KAYE : The use of ethylene oxide for the sterilization of hospital equipment - J. Clin. Med. 35 (1950), 823
- 27) B.KOLB : Multiple headspace extraction - a procedure for eliminating the influence of the sample matrix in quantitative headspace gas chromatography Chromatographia 15/9 (1982), 587
- 28) B.KOLB, M.AUER, P.POSPISIL : Quantitative analysis of residual ethylene oxide (in sutures) by gaschromatographic headspace analysis - Appl. Chromatogr. 35E (1981)
- 29) B.KOLB, P.POSPISIL : A gaschromatographic assay for quantitative analysis of volatiles in solid materials by discontinuous gas extraction - Chromatographia 10/12 (1977), 705
- 30) B.KOLB, P.POSPISIL, M.AUER : J. Chromatograph. 204 (1981), 371
- 31) E.LEIBNIZ, H.STRUPPE : Handbuch der Gaschromatographie, Bergheim, Verlag Chemie (1970)
- 32) T.O.McDONALD et al.: Acute ocular toxicity for normal and irritated rabbit eyes and subacute ocular toxicity for ethylene oxide, ethylene chlorohydrin and ethylene glycol - Bull. Parent. Drug Assoc. 31/1 (1977), 25

- 33) T.O.McDONALD et al.: Acute ocular toxicity of ethylene oxide, ethylene glycol and ethylene chlorohydrin - Bull. Parent. Drug Assoc. 27/4 (1973), 153
- 34) R.S.McLAUGHLIN : Chemical burns of the human cornea Am. J. Ophthalmol. 29 (1946), 1355
- 35) K.MORCHER : Persönliche Mitteilung, (1984)
- 36) R.A.MOSES ed.: ADLER's Physiology of the eye, Clinical application - Saint Louis, The C.V.MOSBY Co. 6th edition, (1975)
- 37) S.L.MOWBRAY : Evaluation of effect of methylmethacrylate in intraocular lenses - comparative analysis of injection molding and lathe processes - Project Number 8814-00000-1006, Fa. IOLAB (1981)
- 38) PERKIN ELMER GC-Automat F 40 - Beschreibung und Bedienungsanleitung F 272/87, Überlingen, PERKIN ELMER & Co. GmbH (1960)
- 39) C.R.PHILLIPS, S.KAYE : The sterilizing action of gaseous ethylene oxide, I. Review - Am. J. Hyg. 50 (1945), 270
- 40) J.POOTULLIL, A.SHIMIZU, R.P.DAY, J.DOLOVICH : Anaphylaxis from the products of ethylene oxide gas - Ann. Int. Med. 82 (1975), 58
- 41) F.RIDLEY : Safety requirements for acrylic implants Br. J. Ophthalmol. 41 (1957), 359

- 42) H.RIDLEY : Intraocular acrylic lenses - Trans. Ophthalmol. Soc. U.K. 71 (1951), 617
- 43) H.RIDLEY : Intraocular acrylic lenses. A recent development in the surgery of cataract - Br. J. Ophthalmol. 36 (1952), 113
- 44) RÖHM GmbH : Selektive Bestimmung des Restmonomeren-
gehaltes von Formmassen durch GC-Dampfchromatographie -
Arbeitsvorschrift GC-Labor 8009 (1980)
- 45) N.J.SAX ed.: Dangerous properties of industrial
materials - New York, Van Nostrand Reinhold Co.
(1975)
- 46) O.-F.SCHEIFFARTH, R.KRETZ : Zur Biochemie der in-
traokularen Linse - Fortschr. Ophthalmol. 80
(1983), 255
- 47) O.-F.SCHEIFFARTH, K.LUDWIG, R.BIRNGRUBER, V.-P.GABEL,
L.v.MEYER : Chemical studies of intraocular lenses
after experimental generation of lesions by a short
pulsed Nd-YAG-laser - Graefes Arch. Clin. Exp.
Ophthalmol. 222 (1984), 43
- 48) O.-F.SCHEIFFARTH, K.LUDWIG, L.v.MEYER : Nachweis von
Äthylenoxid in gassterilisierten Linsen - Eine mög-
liche Ursache entzündlicher Reaktionen nach Kunstlin-
senimplantation? - Fortschr. Ophthalmol. 81 (1984),
140
- 49) G.C.CHEVALIER DE SEINGALT : Geschichte meines Le-
bens - Berlin, Propyläen Verlag, (1964-67)

- 50) R.J.SEXTON, E.V.HENSON : Experimental ethylene oxide human skin injuries - Arch, Ind. Hyg. Occup. Med. 2 (1950), 549
- 51) C.R.SPEALMAN, R.J.MAIN, H.P.HAAG : Monomeric methylmethacrylate: Studies of toxicity - Ind. Med. 14 (1945), 292
- 52) W.J.STARCK, P.ROSENBLUM, A.E.MAUMENEE, C.L.COWAN : Postoperative inflammatory reactions to intraocular lenses sterilized with ethylene oxide - Ophthalmology 87 (1980), 385
- 53) N.E.STINSON : The tissue reaction induced in rats and guinea-pigs by polymethylmethacrylate (acrylic) and stainless steel - Br. J. Exp. Pathol. 45 (1964), 21
- 54) N.E.STINSON : Tissue reaction induced in guinea-pigs by particulate polymethylmethacrylate and nylon of the same range - Br. J. Exp. Pathol. 46 (1965), 135
- 55) M.SUZUKI, S.TSUGE, T.TAKEUCHI : Gaschromatographic estimation of occluded solvents in adhesive tape by periodic introduction method - Analyt. Chem. 42/14 (1970), 1705
- 56) L.TURKISH, M.A.GALIN : Methylmethacrylate monomer in intraocular lenses of polymethylmethacrylate: cellular toxicity - Arch. Ophthalmol. 98 (1980), 120
- 57) W.J.G.WALKER, C.E.GREESON : The toxicity of ethylene oxide - J. Hyg. 32 (1932), 409

- 58) R.C.WEAST ed.: CRC Handbook of Chemistry and Physics, 51st edition, Ohio, The Chemical Rubber Co. (1971), C-287

- 59) R.C.WEAST ed.: CRC Handbook of Chemistry and Physics, 51st edition, Ohio, The Chemical Rubber Co. (1971), C-459

- 60) A.T.WILSON, T.BRUNO : The sterilization of bacteriological media and fluids with ethylene oxide - J. Exp. Med. 91 (1950), 449

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. med. O.-E. Lund danke ich für die Themenstellung und für das Wohlwollen, das er meiner Arbeit stets entgegenbrachte.

Mein Dank gilt auch Herrn Dekan Professor Dr. med. W. Spann, der mir die Durchführung der gaschromatographischen Analysen im Institut für Rechtsmedizin gestattete, sowie Herrn Dr. L. v. Meyer, der mir dort bei der Bewältigung so mancher praktischer Probleme hilfreich zur Seite stand.

Herr Professor Dr. med. V.-P. Gabel und Herr Dr. R. Firngruber ermöglichten es mir, laserexponierte Linsen gaschromatographisch zu analysieren. Auch ihnen danke ich dafür.

Eine besondere Hilfe war mir die Betreuung dieser Arbeit durch Herrn Dr. med. O.-F. Scheiffarth, der mich in die Materie der Gaschromatographie einführte und mit dem ich alle Schwierigkeiten diskutieren konnte, die sich im Laufe dieser Arbeit ergaben.

Ohne die freundliche Unterstützung durch viele Firmen, die kostenlos Linsenmaterial zur Verfügung stellten, wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Schließlich danke ich an dieser Stelle meinen Eltern für das Verständnis und die große Geduld, die sie für meine beiden Studien immer aufbrachten.

Am 30. März 1954 wurde ich in Fürth/Bayern als Sohn des Gymnasiallehrers Fritz Ludwig und der Ärztin Dr. med. Hilde Ludwig geboren.

Nach der Volksschulzeit von 1960-1964 in Weiden/Opf. übersiedelte ich mit meinen Eltern nach Marktredwitz und trat in das dortige neusprachliche Gymnasium ein, wo ich im Sommer 1973 auch die Reifeprüfung ablegte.

Anschließend leistete ich bei der Bundeswehr den Grundwehrdienst ab.

Im Wintersemester 1974/75 nahm ich in München an der Ludwig-Maximilian-Universität das Studium der Physik auf, das ich nach den Diplom-Vorprüfungen im Sommer 1976 und den Hauptprüfungen im Sommer 1980 als Diplom-Physiker abschloß. Meine Diplomarbeit am Lehrstuhl von Professor Brandmüller befaßte sich mit Untersuchungen an Metall-Wasserstoff-Systemen.

Im Wintersemester 1979/80 begann ich an der Ludwig-Maximilian-Universität zusätzlich das Studium der Medizin. Im Sommer 1981 bestand ich das Physikum, das Studium beendete ich mit dem medizinischen Staatsexamen im November 1985.

